



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 103 12 963.4

Anmeldetag: 24. März 2003

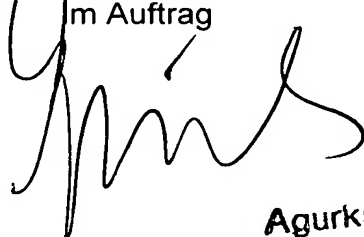
Anmelder/Inhaber: Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung: Substituierte 4-Phenyltetrahydroisochinoline,
Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwen-
dung als Medikament, sowie sie enthaltendes
Medikament

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
im Auftrag



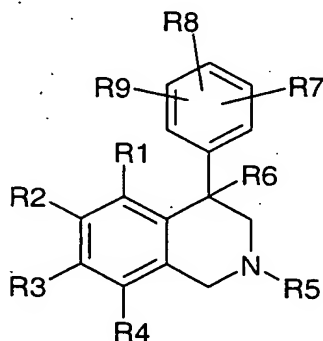
Agurks

Beschreibung

- 5 Substituierte 4-Phenyltetrahydroisochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament, sowie sie enthaltendes Medikament

Die Erfindung betrifft Verbindungen vom Typ der substituierten 4-Phenyltetrahydroisochinoline. Medikamente, die Verbindungen dieses Typs
10 enthalten, sind nützlich bei der Prävention oder Behandlung diverser Erkrankungen. So lassen sich die Verbindungen unter anderem bei Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen, bei Störungen der Gallenfunktion, bei Atemstörungen wie Schnarchen oder Schlafapnoen oder bei Schlaganfall einsetzen.

- 15 Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



j 0, 1 oder 2,

R10 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, OH, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, NR11R12, wobei
R11 und R12

unabhängig voneinander Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, NR13, CO oder CS ersetzt sein können, wobei

R13 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

und R11 und R12 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden,

NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18, wobei

R14 und R15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können, und R14 und R15 zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können

R16 und R17

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR19 ersetzt sein können, und R16 und R17 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden,

R19 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

R18 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

5 R5 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, COR20, SO₂R20, wobei

R20 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

10 R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-,
-OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
20 -CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-,
-NR₃₀CONR₃₁-, -NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁-,
-NR₃₀SO₂NR₃₁-,

wobei R30 und R31

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, mit

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können,

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

R32 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R33 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können eine Gruppe der Form $C_b(OR_{32})_yH_{2b-1-y}$, mit

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

y 2, 3, 4, 5, 6, 7

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

$-(CH_2)_z-COOR_{34}$,

$-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$,

$-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}R_{37}$, wobei

z 0, 1, 2, 3 oder 4 und ein oder mehrere H-Atome der $-(CH_2)_z$ -Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein können;

R34, R35, R36 und R37

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

$-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$ wobei

R38 $-(CH_2)_n-Y$, mit

n 0, 1, 2, 3 oder 4

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein können, $COOR_{44}$, $CONR_{45}R_{46}$, $NHC(NH)NH_2$, Phenyl, Heteroaryl, wobei die

Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃, NH₂ und

5

R43, R44, R45 und R46

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

10

R39 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R40 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R41 und R42,

15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

20 oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O_v-SO_w-R47, COR47, COOR47, mit

25

v 0 oder 1,

w 2 oder 3,

R47 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, NR48R49, wobei

30

R48 und R49

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert

sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR₅₀ ersetzt sein können, und R₄₈ und R₄₉ können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5, 6, 7 oder 8-gliedrigen Ring bilden,

R₅₀ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

NR₅₁R₅₂, wobei

R₅₁ und R₅₂

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₅₃ ersetzt sein können, und R₅₁ und R₅₂ können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5, 6, 7 oder 8-gliedrigen Ring bilden,

R₅₃ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

wobei mindestens einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch die Gruppe -L-G definiert sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten

R₁, R₂, R₃ und R₄,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Phenyl, SO₂R₁₀, wobei

R10 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, OH, NR11R12, R11 und R12

5

unabhängig voneinander Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R11 und R12 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

10

NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18, wobei

R14 und R15

15

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

20

und R14 und R15 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

R16 und R17

25

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R16 und R17 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

30

R18 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R5 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-,
 -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
 -CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-,
 -NR₃₀CONR₃₁-, -NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁-,
 -NR₃₀SO₂NR₃₁-,

wobei R₃₀ und R₃₁

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, mit

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R₃₂ H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₃₃ H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

eine Gruppe der Form C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, mit

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

y 2, 3, 4, 5, 6, 7

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

$-(CH_2)_z-COOR_{34}$,

$-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$,

$-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}R_{37}$, wobei

z 0, 1, 2, 3 oder 4 und ein oder mehrere H-Atome der $-(CH_2)_z$ -Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein können;

R_{34} , R_{35} , R_{36} und R_{37}

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

$-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$ wobei

$R_{38}-(CH_2)_n-Y$, mit

n 0, 1, 2, 3 oder 4

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH_2 -

Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein können, $COOR_{44}$, $CONR_{45}R_{46}$,

$NHC(NH)NH_2$, Phenyl, Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten

ausgewählt aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 und

R_{43} , R_{44} , R_{45} und R_{46}

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R_{39} H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R40 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R41 und R42,

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

oder

R7, R8 und R9

10. unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können O_v-SO_w-R47, COR47, COOR47, mit

15 v 0 oder 1,

w 2 oder 3,

R47 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, NR48R49, wobei

R48 und R49

20 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können; Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R48 und R49 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-Morpholinyll,

NR51R52, wobei

R51 und R52

30 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R51 und R52 können zusammen mit dem N-Atom,

über das sie miteinander verbunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-Morpholinyll,

5

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Trifluoracetate.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten, worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, wobei

15

R10 CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH, NR11R12,

R11 und R12

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,

COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃

20

und R11 und R12 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind,

einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der

Reihe 1-Pyrrolyll, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-Morpholinyll,

NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18, wobei

25

R14 und R15

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃,

COCF₃, COCH₂CF₃

und R14 und R15 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring

30

bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyll, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-Morpholinyll,

R16 und R17

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃

und R16 und R17 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

5

R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

R5 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

R6 H, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃;

10 R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-,
-OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
-CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-,

15

-NR₃₀CONR₃₁-, -NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁-,
-NR₃₀SO₂NR₃₁-,

wobei R₃₀ und R₃₁

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃,

20

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, mit

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere
CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein
können;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

25

R32 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃,

R33 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

eine Gruppe der Form C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, mit

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH₂-
Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

30

y 2, 3, 4, 5, 6, 7,

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

$-(CH_2)_z-COOR_{34}$,

$-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$,

$-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}R_{37}$, wobei

z 1 oder 2 und 1 oder 2 H-Atome der $-(CH_2)_z$ -Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein können;

R_{34} , R_{35} , R_{36} und R_{37}

unabhängig voneinander H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 ,

CH_2CF_3 ,

$-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$ wobei

$R_{38} -(CH_2)_n-Y$, mit

n 0, 1, 2, 3 oder 4

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH_2 -

Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein

können, $COOR_{44}$, $CONR_{45}R_{46}$,

$NHC(NH)NH_2$, Phenyl, Heteroaryl, wobei die

Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten

ausgewählt aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , OH,

OCH_3 , NH_2 und

R_{43} , R_{44} , R_{45} und R_{46}

unabhängig voneinander H, CH_3 ,

CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ,

R_{39} H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ,

R_{40} H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ,

R_{41} und R_{42} ,

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃,
COCH₂CF₃,

oder

5 R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, COR47, COOR47, mit

R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, NR48R49, wobei

R48 und R49

10

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃,

COCH₂CF₃, und R48 und R49 können zusammen mit
dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind
einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-
Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-
piperazinyll, 4-Morpholinyll,

15

NR51R52, wobei

R51 und R52

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃ und R51 und R52
können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander
verbunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der
Reihe 1-Pyrrolyll, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-
piperazinyll, 4-Morpholinyll;

20

25

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

30 In einer Ausführungsform sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R5 beschrieben
wird durch H, CH₃, CF₃.

In einer anderen Ausführungsform sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R6 beschrieben wird durch H, OH, CH₃, CF₃, OCH₃, COCH₃, bevorzugt sind dabei Verbindungen, in denen R6 durch H beschrieben wird.

- 5 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, wobei

R10 CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH, NR11R12,

10 R11 und R12

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃,

NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18, wobei

R14 und R15

15 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃,
COCF₃, COCH₂CF₃,

R16 und R17

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

20 R5 CH₃;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

L -CH₂-, -O-, -NR30-,

25 -OCO-, -NR30CO-, -NR30CS-, -NR30SO₂-,

-CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO₂NR30-,

-NR30CONR31-, -NR30COO-, -NR30CSNR31-,

-NR30SO₂NR31-,

wobei R30 und R31

30 unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃,

G eine Gruppe der Form $C_a(OR_{32})_xH_{2a+1-x}$, mit

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

5

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R_{32} H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $COCH_3$,
 $COCH_2CH_3$, $COCF_3$, $COCH_2CF_3$,

R_{33} H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ,

eine Gruppe der Form $C_b(OR_{32})_yH_{2b-1-y}$, mit

10

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

y 2, 3, 4, 5, 6, 7,

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

15

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

$-(CH_2)_z-COOR_{34}$,

$-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$,

$-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}R_{37}$, wobei

20

z 1 oder 2 und 1 oder 2 H-Atome der $-(CH_2)_z$ -Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein können;

R_{34} , R_{35} , R_{36} und R_{37}

unabhängig voneinander H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 ,
 CH_2CF_3 ,

25

$-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$ wobei

R_{38} $-(CH_2)_n-Y$, mit

n 0, 1, 2, 3 oder 4

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH_2 -

30

Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein

können, COOR44, CONR45R46,
 NHC(NH)NH₂, Phenyl, Heteroaryl, wobei die
 Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein
 können mit bis zu 3 Substituenten
 ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃, OH,
 OCH₃, NH₂ und

R43, R44, R45 und R46

unabhängig voneinander H, CH₃,
 CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

10

R39 H,

R40 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

R41 und R42,

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
 CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃,
 COCH₂CF₃,

15

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
 OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, COR47, COOR47, mit

20

R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, NR48R49, wobei

R48 und R49

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
 CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃,

COCH₂CF₃, und R48 und R49 können zusammen mit

25

dem N-Atom über das sie miteinander verbunden sind
 einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-
 Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-
 piperazinyll, 4-Morpholinyl,

NR51R52, wobei

30

R51 und R52

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃ und R51 und R52
können zusammen mit dem N-Atom über das sie miteinander
verbunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der
Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-
piperaziny, 4-Morpholiny;

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,

10. sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

In einer Ausführungsform sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R7, R8 und R9
unabhängig voneinander beschrieben werden durch

eine Gruppe -L-G, wobei

15 L -NR₃₀CO-, -CONR₃₀-, -NR₃₀CONR₃₁-
wobei R₃₀ und R₃₁

H,

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, mit

a 3, 4, 5 oder 6,

20 x 2, 3, 4 oder 5,

R₃₂ H

eine Gruppe der Form C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, mit

b 5 oder 6, wobei eine CH₂-Gruppe durch O ersetzt
sein kann;

25 y 2, 3, 4 oder 5,

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH₂-
Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

c 6, 7 oder 8;

R₃₃ H oder CH₃,

30 -(CH₂)₂-COOH,

-(CH₂)₂-SO₃H,

-(CH₂)₂ -N⁺(CH₃)₃, wobei 1 oder 2 H-Atome der -(CH₂)₂-
Einheiten durch OH-Gruppen ersetzt sein können;

-CR₃₈R₃₉-COOR₄₀ oder -CR₃₈R₃₉NR₄₁R₄₂ wobei

R₃₈ H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, CH₂OH,
CH₂SH, CH₂NH₂, CH(OH)CH₃, CH₂CH₂SCH₃,
CH₂CH₂CH₂NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂,
CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂COOH,
CH₂CONH₂, CH₂CH₂COOR₄₄, CH₂CH₂CONH₂,
COOH, Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Imidazolyl, 3-
Indolyl,

R₃₉ H,

R₄₀ H, CH₃, CH₂CH₃,

R₄₁ und R₄₂,

unabhängig voneinander H, CH₃, COCH₃,

R₄₄ H, CH₃, CH₂CH₃,

oder

R₇, R₈ und R₉

unabhängig voneinander H, OH, CH₃, CF₃, OCH₃, SO₂R₄₇, COR₄₇,
COOR₄₇, mit

R₄₇ H, CH₃, NR₄₈R₄₉, wobei

R₄₈ und R₄₉

unabhängig voneinander H, CH₃, COCH₃,

NR₅₁R₅₂, wobei

R₅₁ und R₅₂

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, COCH₃.

In einer Ausführungsform sind dabei Verbindungen besonders bevorzugt, in denen
einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch LG beschrieben wird und die anderen Reste
R₇, R₈, R₉ durch H beschrieben werden.

In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R₁ und
R₃ durch H beschrieben werden.

In einer weiteren Ausführungsform sind Verbindungen bevorzugt, bei denen R₂ und
R₄ durch Cl beschrieben werden.

Speziell bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

1. 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 5 2. 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
3. 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 10 4. 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
5. 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 15 6. 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
7. 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
8. 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;
- 20 9. 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-harnstoff;
10. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-ethansulfonsäure-2-yl}-harnstoff;
11. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-trimethyl-ammonium)}-harnstoff-chlorid;
- 25 12. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2-yl}-harnstoff;
13. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2-yl}-harnstoff;
- 30 14. 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid;
15. 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-benzamid;

16. 2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure;
17. 2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure;
- 5 18. 2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid;
19. N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2-yl]-harnstoff;
20. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2-yl}-harnstoff;
- 10 21. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2-yl}-harnstoff;
22. 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
- 15 23. 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;
24. 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
25. 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
- 20 26. 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
27. 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;
- 25 28. 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;
29. 2-[3-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure;
30. 2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 30 31. 2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
32. 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;

33. 2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

5

Ganz speziell bevorzugt sind Verbindungen ausgewählt aus der Gruppe

1. (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 10 2. (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
3. (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 15 4. (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
5. (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
6. 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
- 20 7. 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
8. 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;
- 25 9. 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-harnstoff;
10. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-ethansulfonsäure-2-yl}-harnstoff;
11. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-trimethyl-ammonium)-harnstoff-chlorid};
- 30 12. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff;
13. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff;

14. 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid;
15. 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-benzamid;
- 5 16. (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure;
17. (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure;
18. (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid;
- 10 19. N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-harnstoff;
20. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff;
- 15 21. {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff;
22. 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
23. 1-[3-((R oder S)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;
- 20 24. 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
- 25 25. 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
26. 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
27. 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;
28. 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;
- 30 29. (S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyle)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure;
30. (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

31. (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
32. (S)-2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;
- 5 33. (S)-2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

- 10 Die unter G beschriebenen Gruppen der Form $C_a(OR_{32})_xH_{2a+1-x}$ können sowohl geradkettig als auch verzweigt vorliegen. Man gelangt somit zu polyhydroxylierten Alkylketten, wie sie sich beispielsweise von Monosaccharidbausteinen ableiten, die über eine Linkereinheit L an den Phenylrest angebunden sind. Entsprechend beschreibt die Formel $C_b(OR_{32})_yH_{2b-1-y}$ bevorzugt polyhydroxylierte, cyclische Alkylsubstituenten. Durch Austausch einer CH_2 -Einheit durch O gelangt man zum Beispiel in die Klasse der pyranosiden oder furanosiden Kohlenhydratbausteine, wie in Beispiel 9 verwirklicht. G kann sich ebenso aus der Gruppe der Aminosäuren ableiten, die über die Aminosäureamino- oder die Aminosäurecarboxylfunktion angebunden sind, wobei dabei die Amino- oder Carbonylfunktion zu der Linkereinheit L gezählt wird. Die Aminosäureseitenketten finden sich damit in R38 wieder.

- 25 Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

- 30 Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Fluoralkylresten oder Alkoxyresten. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl (= 1-Methylethyl), n-Butyl, Isobutyl (= 2-Methylpropyl), sec-Butyl (= 1-Methylpropyl), tert-Butyl (= 1,1-Dimethylethyl), n-Pentyl, Isopentyl, tert-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl,

Isopropyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl. In Alkylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, 16 oder 17, Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein.

Beispiele für solche Fluoralkylreste sind Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl,

- 5 Pentafluorethyl, Heptafluorisopropyl. Substituierte Alkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, zum Beispiel mit Hydroxy. In den Alkylresten können eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder N-Alkyl ersetzt sein.

Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie

- 10 Substituenten tragen beispielsweise in Fluoralkenylresten. Die Alkenylreste können in unterschiedlichen Positionen ungesättigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind

Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl oder Heptenyl. In Alkenylresten können ein oder mehrere, zum Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13

Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Alkenylreste

- 15 können in beliebigen Positionen substituiert sein, zum Beispiel mit Hydroxy. In den Alkenylresten können eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder N-Alkyl ersetzt sein.

Beispiele für Cycloalkylreste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl Cyclohexyl Cycloheptyl oder Cyclooctyl. In Cycloalkylresten können ein oder mehrere, zum

- 20 Beispiel 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 oder 13 Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert sein. Substituierte Cycloalkylreste können in beliebigen Positionen substituiert sein, zum Beispiel mit Hydroxy. Die Cycloalkylreste können

auch verzweigt als Alkyl-cycloalkyl oder Cycloalkyl-alkyl vorliegen, zum Beispiel

- 25 Methyl-cyclohexyl oder Cyclohexyl-methyl. In den Cycloalkylresten können eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O oder N-Alkyl ersetzt sein.

Phenylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Wenn ein Phenylrest substituiert ist, trägt er bevorzugt einen oder zwei gleiche

- 30 oder verschiedene Substituenten. Dies gilt ebenso für substituierte Phenylreste in Gruppen wie Phenylalkyl, Phenylcarbonyl, etc. Phenylalkylreste sind zum Beispiel Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl. In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-Position, der 3-Position oder der 4-Position befinden.

Zweifach substituiertes Phenyl kann in 2,3-Position, 2,4-Position, 2,5-Position, 2,6-Position, 3,4-Position oder 3,5-Position substituiert sein. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten in 2,3,4-Position, 2,3,5-Position, 2,4,5-Position, 2,4,6-Position, 2,3,6-Position oder 3,4,5-Position befinden.

5

Heteroarylreste sind aromatische Ringverbindungen, in denen ein oder mehrere Ringatome Sauerstoffatome, Schwefelatome oder Stickstoffatome sind, z. B. 1, 2, 3 oder 4 Stickstoffatome, 1 oder 2 Sauerstoffatome, 1 oder 2 Schwefelatome oder eine Kombinationen aus verschiedenen Heteroatomen. Die Heteroarylreste können über alle Positionen angebunden sein, zum Beispiel über 1-Position, 2-Position, 3-Position, 4-Position, 5-Position, 6-Position, 7-Position oder 8-Position.

10

Heteroarylreste können unsubstituiert sein oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel einfach, zweifach oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste substituiert sein. Als Heteroaryle gelten beispielsweise 2- oder 3-Thienyl, 2- oder 3-Furyl, 1-, 2-

15

oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-

20

Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyll, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-

25

Phthalazinyl. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also zum Beispiel 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl. Bevorzugt sind dabei die 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen, zum Beispiel Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Thiazolyl und Oxazolyl und Pyridyl.

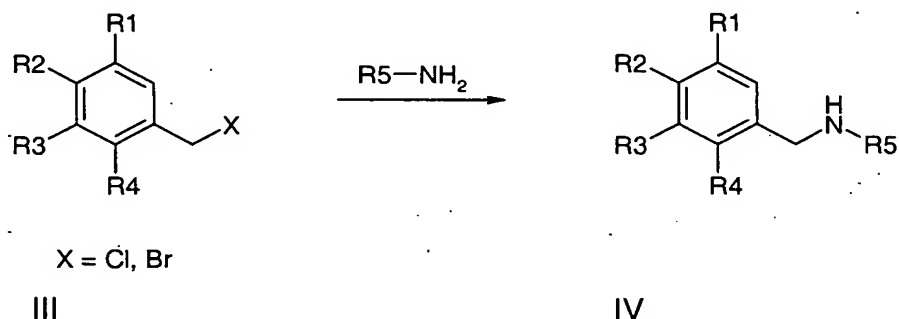
30

Als CH₂-Einheiten gelten auch die in einer Alkylkette terminalen CH₃-Gruppen, die in diesem Zusammenhang als CH₂-H Gruppierungen aufgefasst werden.

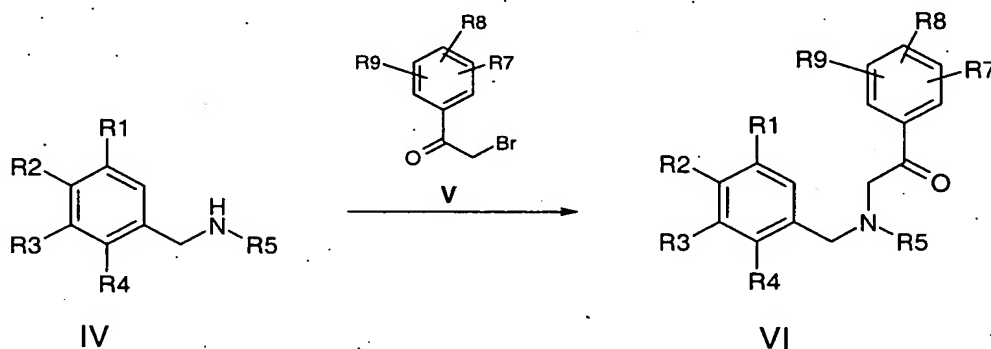
Beschrieben werden auch Methoden zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Die hier beschriebenen Verbindungen der Formel I lassen sich ausgehend von den Benzylamin-Vorläufern IV herstellen. Diese wiederum können, falls nicht käuflich erhältlich, nach dem Fachmann bekannten Standardverfahren aus den

- 5 entsprechenden Benzylchloriden oder -bromiden III und dem entsprechenden Amin synthetisiert werden.

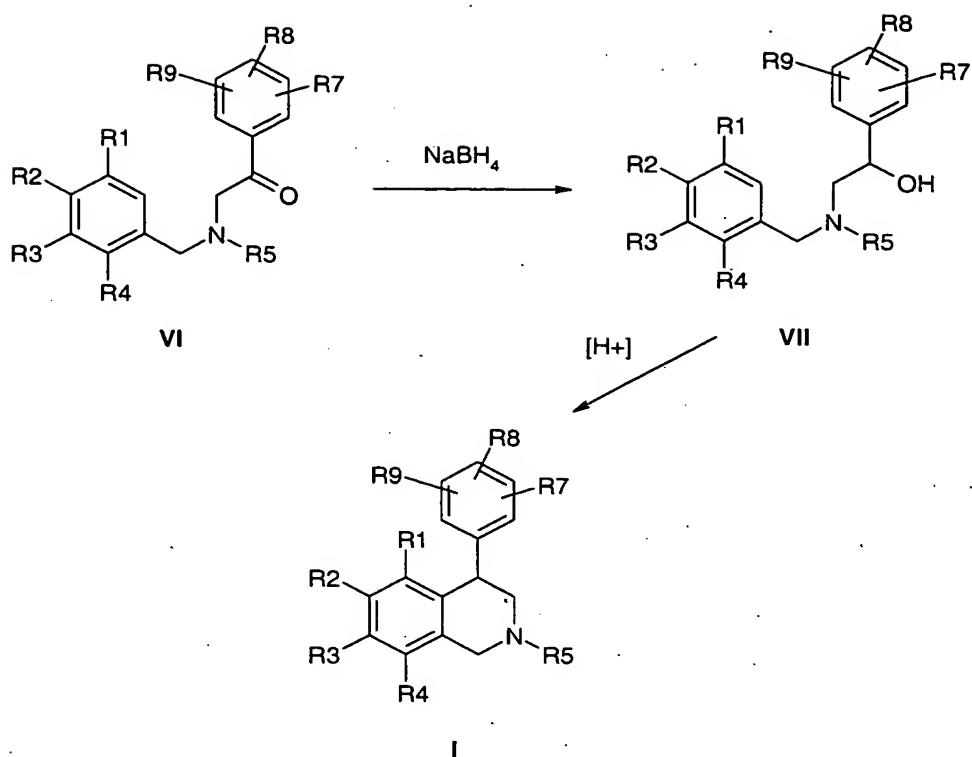


Die so erhaltenen Benzylamine IV, werden in dem Fachmann bekannter Weise mit den entsprechend substituierten alpha-Bromacetophenonverbindungen V alkyliert.



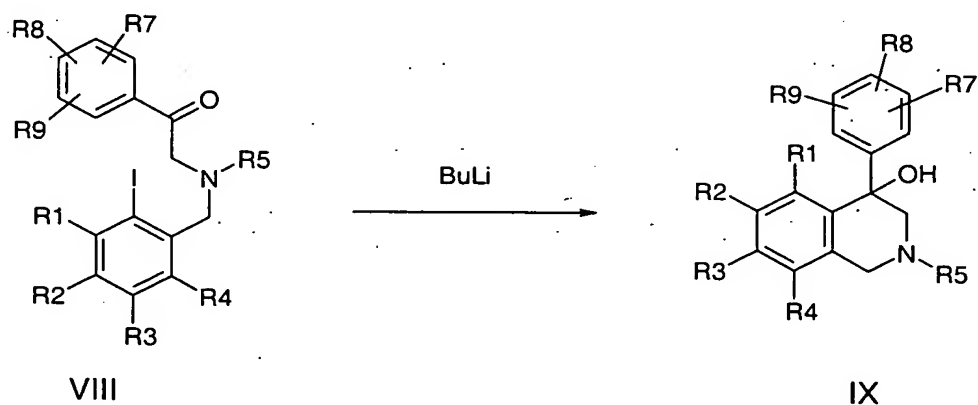
Die alpha-Bromacetophenonverbindungen V lassen sich in literatur-bekannten Verfahren aus den entsprechenden Acetophenonvorläufern durch Bromierung gewinnen.

Durch Reduktion der Carbonylgruppierung in VI und anschließender säurekatalysierter Cyclisierung der entsprechenden Alkohole VII (vgl. Tetrahedron Lett.; 1989, 30, 5837; Org. Prep. Proced. Int.; 1995, 27, 513) können die gewünschten Tetrahydroisochinoline I nach bekannten Verfahren gewonnen werden.



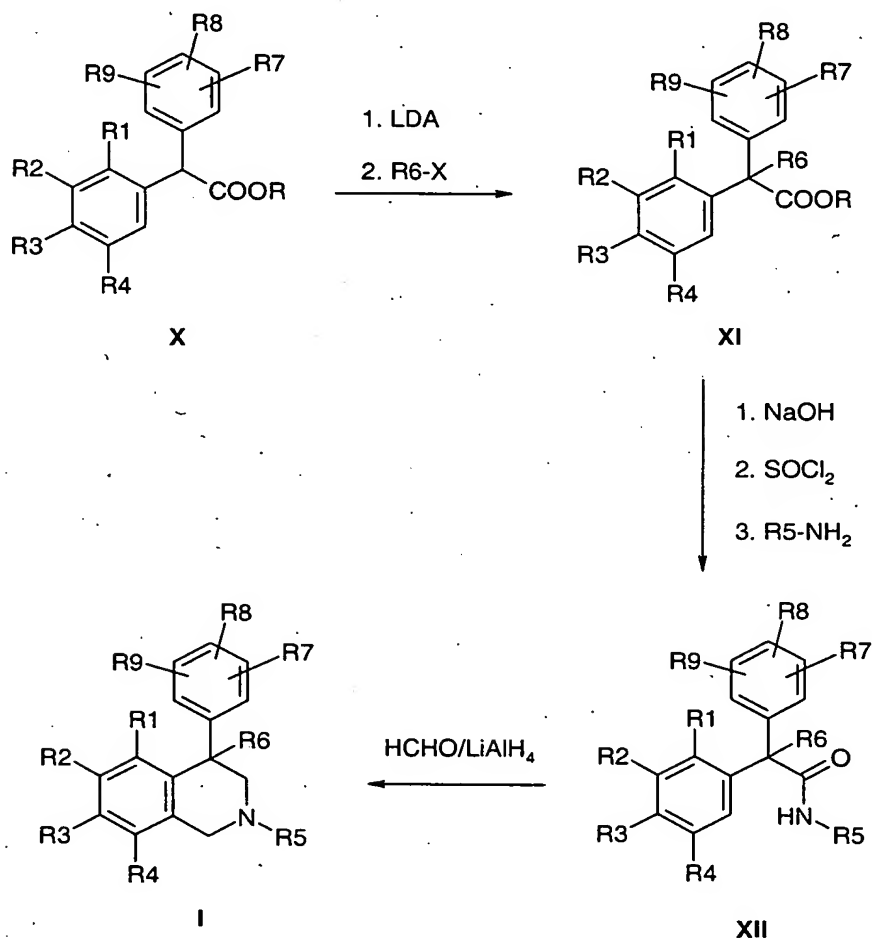
Für R6 ungleich H lassen sich die gewünschten Verbindungen der Formel I zum

5 Beispiel aus den Iodiden VIII (vgl. Chem. Pharm. Bull.; 1994, 42, 67) durch Halogen-Metall-Austausch und anschließendem nucleophilen Angriff der intermediären lithiumorganischen Spezies an der Carbonylgruppe herstellen (vgl. Chem. Pharm. Bull.; 1995, 43, 1543).



Die dabei synthetisierten tertiären Alkohole IX lassen sich durch bekannte Methoden in weitere Derivate, wie zum Beispiel die daraus abgeleiteten Ether oder Ester überführen.

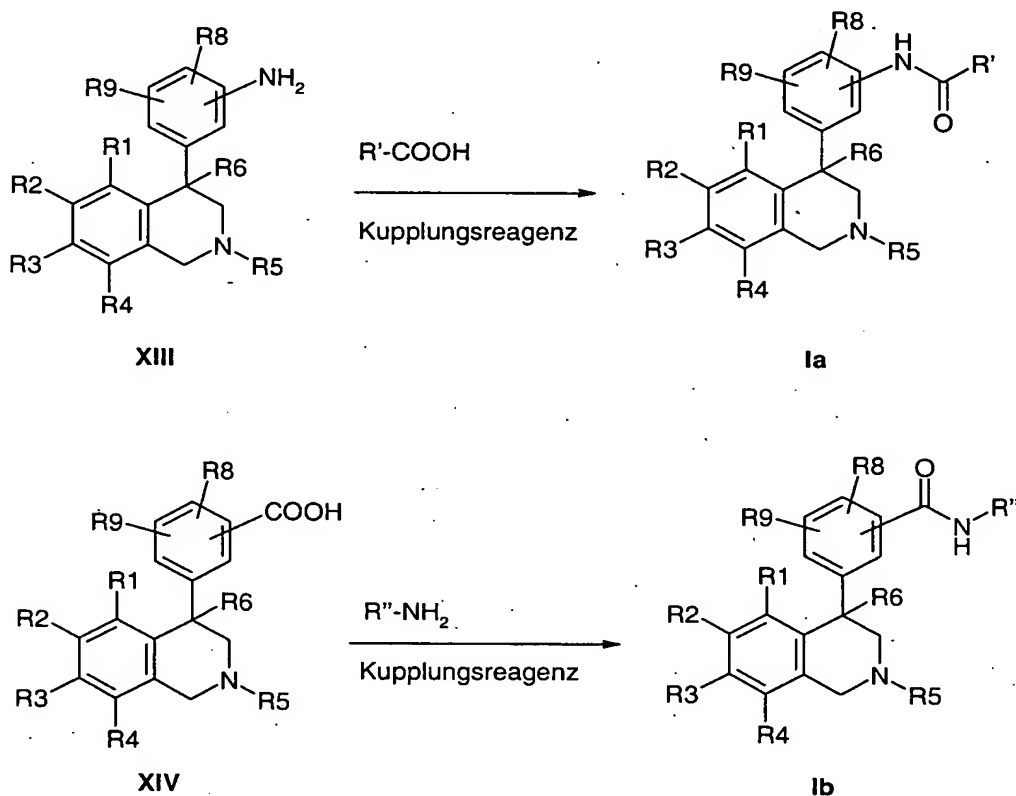
- 5 Zur Herstellung alkylverzweigter Analoge (I) können die entsprechenden Diphenyl-essigsäureester X in alpha-Stellung mit R6 nach bekannten Methoden alkyliert werden. Die gewünschten Produkte XI können durch Standardverfahren in die entsprechenden Amide XII überführt werden, welche in einer Pictet-Spengler-analogen Reaktion in die gewünschten Tetrahydroisochinoline I überführt werden
- 10 (vgl. Tetrahedron; 1987, 43, 439; Chem. Pharm. Bull.; 1985, 33, 340).



- 15 Die Anbindung der Substituenten L-G in die Positionen R7, R8 oder R9 kann beispielsweise durch eine Amidbindung erfolgen. In diesem Falle wird durch die oben beschriebenen Syntheserouten sichergestellt, dass mindestens einer der

Reste R7, R8 oder R9 als NH₂- oder COOH-Gruppe vorliegt. Die Anbindung eines polaren Restes kann in dem Fachmann bekannter Weise durch Kupplung polarer Carbonsäuren (zum Beispiel Gluconsäure, die entsprechend geschützt vorliegen muss) mit der NH₂-Verbindung XIII oder durch Kupplung polarer Amine (zum

- 5 Beispiel Glucamin) mit der entsprechenden –COOH-Verbindung XIV erfolgen, wobei die Carbonsäureanilide Ia, bzw. die Carbonsäureamide Ib entstehen.



- 10 In den Verbindungen der Formeln II bis XIV haben die Reste R1 bis R9 die oben genannte Bedeutung oder es liegen funktionelle Gruppen in geschützter Form oder in Vorstufen vor.

- 15 Ebenso lassen sich aus den Vorläufermolekülen XIII in dem Fachmann bekannter Weise die davon abgeleiteten Harnstoff- oder auch Thioharnstoffverbindungen herstellen.

Es konnte gezeigt werden, dass Verbindungen der Formel I hervorragende Inhibitoren des Natrium-Wasserstoffaustauschers (NHE) - insbesondere des Natrium-Wasserstoffaustauschers vom Subtyp 3 (NHE3) - darstellen.

- 5 Tetrahydroisochinoline als Inhibitoren des Natrium-Wasserstoffaustauschers vom Subtyp 3 (NHE3) sind bereits in der Patentanmeldung DE10159714 beschrieben. In der Patentanmeldung DE10163914 ist die verwandte Verbindungsklasse der Tetrahydroisochinolinium-Salze als NHE3-Inhibitoren beschrieben. Die Eigenschaften dieser Verbindungen sind jedoch in verschiedener Hinsicht noch nicht
- 10 befriedigend, und es besteht weiterhin Bedarf an Verbindungen mit einem günstigeren pharmakodynamischen bzw. pharmakokinetischen Eigenschaftsprofil, die zur Behandlung unterschiedlichster Krankheiten geeignet sind.

- Aufgrund dieser Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der Formel I zur
- 15 Behandlung von Krankheiten, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen
- 20 Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na^+/H^+ -Austauschmechanismus als
- 25 Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, zum Beispiel bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz
- 30 entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer

operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie zum Beispiel zur

5 Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüber hinaus eignen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

- 10 Weiterhin induzieren die Verbindungen eine Verbesserung des Atemantriebes und werden deshalb zur Behandlung von Atmungszuständen bei folgenden klinischen Zuständen und Krankheiten herangezogen: Gestörter zentraler Atemantrieb (zum Beispiel zentrale Schlafapnoen, plötzlicher Kindstod, postoperative Hypoxie), muskulär-bedingte Atemstörungen, Atemstörungen nach Langzeitbeatmung,
- 15 Atemstörungen bei Adaptation im Hochgebirge, obstruktive und gemischte Form der Schlafapnoen, akute und chronische Lungenkrankheiten mit Hypoxie und Hyperkapnie.

Zusätzlich erhöhen die Verbindungen den Muskeltonus der oberen Atemwege, so dass das Schnarchen unterdrückt wird.

20

Eine Kombination eines NHE-Inhibitors mit einem Carboanhydrase-Hemmer (zum Beispiel Acetazolamid), wobei letzterer eine metabolische Azidose herbeiführt und dadurch bereits die Atmungstätigkeit steigert, erweist sich als vorteilhaft durch verstärkte Wirkung und verminderten Wirkstoffeinsatz.

25

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eine milde abführende Wirkung besitzen und demzufolge vorteilhaft als Abführmittel oder bei drohender Darmverstopfung verwendet werden können, wobei die Verhinderung der mit Verstopfungen im Darmbereich einhergehenden ischämischen Schäden

30 besonders vorteilhaft ist.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, der Gallenstein-Bildung vorzubeugen.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten- Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten in Frage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters (Na/H-Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Es wurde außerdem gefunden, dass NHE-Inhibitoren eine günstige Beeinflussung der Serumlipoproteine zeigen. Es ist allgemein anerkannt, dass für die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit, zu hohe Blutfettwerte, sogenannte Hyperlipoproteinämien, einen wesentlichen Risikofaktor darstellen. Für die Prophylaxe und die Regression von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher der Senkung erhöhter Serum-Lipoproteine eine außerordentliche Bedeutung zu. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen können daher zur Prophylaxe und zur Regression von atherosklerotischen Veränderungen herangezogen werden, indem sie einen kausalen Risikofaktor ausschalten. Mit diesem Schutz der Gefäße gegen das Syndrom der endothelialen Dysfunktion sind Verbindungen der Formel I wertvolle

Arzneimittel zur Prävention und zur Behandlung koronarer Gefäßspasmen, der Atherogenese und der Atherosklerose, der linksventrikulären Hypertrophie und der dilatierten Kardiomyopathie, und thrombotischer Erkrankungen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen finden deshalb vorteilhaft Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung von Schlafapnoen und muskulär bedingter Atemstörungen; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und Behandlung des Schnarchens; zur Herstellung eines Medikaments zur Blutdrucksenkung; zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und
- 10 Behandlung von Erkrankungen, die durch Ischämie und Reperfusion von zentralen und peripheren Organen ausgelöst werden wie das akute Nierenversagen, der Schlaganfall, endogene Schockzustände, Darmerkrankungen etc.; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung diabetischer Spätschäden und chronischer Nierenerkrankungen, insbesondere von allen Nierenentzündungen (Nephritiden), die
- 15 mit einer vermehrten Protein-/ Albuminausscheidung verbunden sind; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung des Befalls durch Ektoparasiten in der Human- und Veterinärmedizin; zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung der genannten Leiden in Kombinationen mit blutdrucksenkenden Stoffen, bevorzugt mit Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmern, mit
- 20 Diuretika und Saluretika wie Furosemid, Hydrochlorothiazid, Pseudoaldosteronantagonisten und Aldosteron-Antagonisten; mit Adenosinrezeptor-Modulatoren, insbesondere mit Adenosinrezeptor-Aktivatoren (A2-Agonisten); und mit Angiotensin-Rezeptorantagonisten.
- 25 Beansprucht wird die Gabe von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern der Formel I als neuartige Arzneimittel zur Senkung erhöhter Blutfettspiegel, sowie die Kombination von Natrium-Protonen-Austausch-Hemmern mit blutdrucksenkenden und/oder hypolipidämisch wirkenden Arzneimitteln.
- 30 Arzneimittel, die eine Verbindung der Formel I enthalten, können dabei zum Beispiel oral, parenteral, intravenös, rektal, transdermal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen der Formel I können dabei allein oder

zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist

- 5 dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.
- 10 Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können zum Beispiel Gummi
- 15 arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.
- 20 Zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Applikation werden die verwendeten aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen zum
- 25 Beispiel in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, zum Beispiel Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.
- 30 Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet zum Beispiel Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmitteln, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von
 5 etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden
 10 Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg/kg, vorzugsweise 0,01 mg/kg,
 15 bis höchstens 10 mg/kg, vorzugsweise 1 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere Dosierungen notwendig sein. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 200 mg/kg pro Tag notwendig werden. Die Tagesdosis kann auf eine oder mehrere,
 20 zum Beispiel bis zu 4, Einzeldosen verteilt werden.

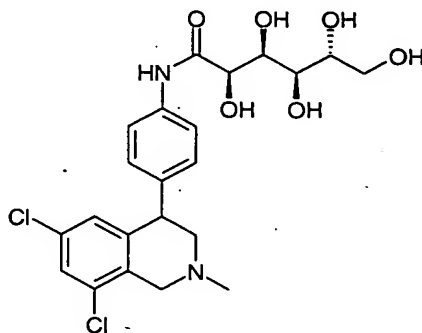
Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyklen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung,
 25 insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I an einer sauren Gruppe deprotoniert werden und beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Ammoniumsalze, zum Beispiel als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine
 30 basische Gruppe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw.

Versuchsbeschreibungen und Beispiele

Liste der verwendeten Abkürzungen:

5	R_t	Retentionszeit
	TFA	Trifluoressigsäure
	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
	eq	Äquivalente
	LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectroscopy
10	MS	Mass Spectroscopy
	ESI	Elektospray-Ionisation
	RT	Raumtemperatur
	THF	Tetrahydrofuran
	TOTU	O-[(Ethoxycarbonyl)-cyanomethylenamino]-N,N,N',N'-
15		tetramethyluronium-tetrafluoroborat
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	abs.	absolut(es)
	Zers.	Zersetzung
	DMF	Dimethylformamid
20	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	DIC	Diisopropylcarbodiimid
	i. Vak.	im Vakuum
	ACN	Acetonitril

Beispiel 1: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;



5

Zwischenprodukt 1: 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin;

wird nach literaturbekannten Methoden hergestellt (J. Med. Chem.; 1984, 27, 1111).

Zwischenprodukt 2: N-[4-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid;

10 wird in dem Fachmann bekannter Weise durch Bromierung von N-(4-Acetyl-phenyl)-acetamid synthetisiert.

Die Ausgangsverbindung (0,256 mol) wird in 300 ml Essigsäure vorgelegt und bei 60 °C eine Lösung von 39,9 g Brom (1,0 eq) in 60 ml Essigsäure zugetropft. Nach 1,5 Stunden wird auf Raumtemperatur abkühlen lassen und die Reaktionsmischung auf 1 l Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 60 g der Titelverbindung isoliert werden (Schmp.: 192°C).

15

Zwischenprodukt 3: N-{4-[2-(2,4-Dichloro-benzylamino)-acetyl]-phenyl}-acetamid;

37,1 g (0,195 mol) des Zwischenprodukts 1 werden in 400 ml Dioxan vorgelegt und mit einer Lösung aus 60 g (0,234 mol) des Zwischenprodukts 2 in 600 ml Dioxan versetzt. Es werden 134 ml Triethylamin zugegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit NaHCO₃ und H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der hierbei anfallende ölige

20

25 Rückstand wird mit einem Essigester/Ether-Gemisch verrieben, wobei 36 g des Zwischenprodukt 3 in Form eines kristallinen Feststoffs anfallen (Schmp.: 115-117°C).

Zwischenprodukt 4: N-[4-[2-(2,4-Dichloro-benzylamino)-1-hydroxy-ethyl]-phenyl]-acetamid;

- 36 g (0,099 mol) des Zwischenprodukts 3 werden in 500 ml Methanol gelöst und bei 0°C mit 7,8 g (2 eq) Natriumborhydrid versetzt. Es wird noch 30 min bei 0°C und
 5 eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird der Reaktionsansatz eingeeengt und der Rückstand zwischen 1 N HCl und Essigester verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, auf pH 9 eingestellt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere
 10 Reinigung weiter umgesetzt werden.

Zwischenprodukt 5: N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid;

- 20 g (0,054 mol) der Zwischenverbindung 4 werden in 250 ml Dichlormethan gelöst
 15 und bei 0°C mit 250 ml konz. H₂SO₄ tropfenweise versetzt. Es wird 2 h bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegeben und der Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird in 300 ml 1 N NaOH aufgenommen und dreimal mit Essigester extrahiert. Trocknen der organischen Phasen und Einengen liefert ein Rohprodukt, das mit Diisopropylether verrieben wird, wobei 11,7 g der Titelverbindung als kristalliner Feststoff isoliert
 20 werden (Schmp.: 205-206°C).

Zwischenprodukt 6: 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

- 3,0 g (8,6 mmol) N-[4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-acetamid (Zwischenprodukt 5) werden in 100 ml 20%iger Natriumethanolat-Lösung gelöst und vier Stunden zum Rückfluss erhitzt. Es werden weitere 2,0 g (29,4 mmol) festes Natriumethanolat zugegeben und noch drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der
 30 Rückstand in 200 ml H₂O aufgenommen und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Zur weiteren Reinigung erfolgt eine Chromatographie an Kieselgel

(Essigester/Heptan 1:1), wobei das Anilin in quantitativer Ausbeute als gelbliches Öl erhalten wird.

Zwischenprodukt 7: 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid;

- 5 Die Titelverbindung wird nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert (Org. Syntheses, 1961, 41, 79-82).

Zwischenprodukt 8: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

- 10 614 mg (2,0 mmol) 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Zwischenprodukt 6) werden in 20 ml Pyridin vorgelegt und bei 0 °C mit einer Lösung aus 1,28 g (3,0 mmol) 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Es wird 15 Minuten bei 0 °C und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird eingeeengt und der Rückstand in
- 15 Dichlormethan aufgenommen. Es wird einmal mit H₂O, einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, zweimal mit 1 N HCl und noch einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (1,12 g) kann ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

- 20 1: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

- Das in Zwischenprodukt 8 erhaltene Rohprodukt wird in 30 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 452 mg (8,4 mmol) Natriummethanolat portionsweise versetzt. Nach ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit 1 N HCl ein pH-
- 25 Wert von etwa 7 eingestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in ges. NaHCO₃-Lösung aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch liefert 373 mg der Titelverbindung als leicht gelben Feststoff.

- 30 1a: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid -Hydrochlorid;

201 mg (0,4 mmol) (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid

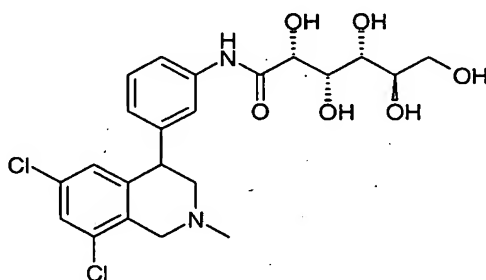
(Beispielverbindung 1) werden in 75 ml H₂O aufgenommen und bei

Raumtemperatur mit 4,14 ml einer 0,1 M HCl versetzt. Es wird 15 Minuten gerührt,

5 filtriert und gefriergetrocknet, wobei 177 mg des gewünschten Hydrochlorides erhalten werden.

Beispiel 2: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

10



Zwischenprodukt 1: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenylamin;

15 Ausgehend von 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) und N-[3-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid (vgl. Beispiel 1, Zwischenprodukt 2) wird das Anilinderivat 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenylamin (vgl. Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute dargestellt.

20

Zwischenprodukt 2: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

3,1 g (10 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-

phenylamin (Zwischenprodukt 1) werden in 100 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit

25 einer Lösung aus 1,2 Äquivalenten 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid in

60 ml Dichlormethan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die

Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz anzeigt, wird eingeeengt und der Rückstand

in Dichlormethan aufgenommen. Es wird einmal mit H₂O, einmal mit gesättigter

NaHCO₃-Lösung, zweimal mit 1 N HCl und noch einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (6,91 g) kann ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

- 5 2: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

6,91 g des Rohprodukts aus Zwischenprodukt 2 werden in 200 ml Methanol bei Raumtemperatur mit 2,79 g (51,7 mmol) Natriummethanolat versetzt. Nach ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit 1 N HCl ein pH-Wert von etwa 7

- 10 eingestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in ges.

NaHCO₃-Lösung aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die

vereinten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet und eingeeengt.

Chromatographie an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch liefert 2,05 g der Titelverbindung als leicht gelben Feststoff.

15

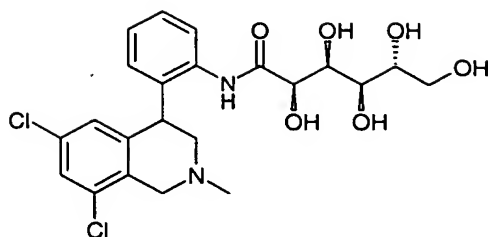
2a: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid;

300 mg (0,6 mmol) (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid

- 20 (Beispielverbindung 2) werden in 100 ml H₂O aufgenommen und bei

Raumtemperatur mit 6,18 ml einer 0,1 M HCl versetzt. Es wird 15 Minuten gerührt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 294 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten werden.

- 25 Beispiel 3: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;



Zwischenprodukt 1: N-[2-(2-Bromo-acetyl)-phenyl]-acetamid;

31 g (0.175 mol) N-(2-Acetylphenyl)-acetamid (hergestellt durch Acylieren von 2-

5 Aminoacetophenon mit Acetylchlorid nach Fuerstner, Alois; Jumbam, Denis N.;

Tetrahedron; 48; 29; 5991-6010, (1992)) werden in 200 ml Eisessig gelöst. Man gibt

127 ml 33%-iger HBr in Eisessig zu und lässt dann bei Raumtemperatur 8,75 ml

(0,175 mol) Brom langsam zulaufen. Der Ansatz wird über Nacht bei

Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird in 1,5 L Eiswasser eingerührt, das

10 ausgefallene Produkt wird abgesaugt, gut mit Eiswasser nachgewaschen und im

Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt enthält laut HPLC und NMR etwas Edukt und

doppelt bromiertes Produkt, ist aber für die weitere Umsetzung sauber genug (ca.

85%ig).

Ausbeute: 43 g

15 Zwischenprodukt 2: N-(2-{2-[(2,4-Dichloro-benzyl)-methyl-amino]-acetyl}-phenyl)-acetamid;

12,4 g (65,24 mmol) 2,4-Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1)

werden in 200 ml Dioxan gelöst. Dazu gibt man 19,96 g des Rohproduktes der

20 vorstehenden Bromierung, ebenfalls in 200 ml Dioxan gelöst, und 45 ml

Triethylamin. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann

filtriert. Das Filtrat wird evaporiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen und

mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Kochsalzlösung gewaschen, über

Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (20,4 g) ist laut NMR für die

25 weitere Umsetzung sauber genug.

Zwischenprodukt 3: N-(2-{2-[(2,4-Dichloro-benzyl)-methyl-amino]-1-hydroxy-ethyl}-phenyl)-acetamid;

20 g des Rohproduktes der vorhergehenden Stufe (ca: 50 mmol) werden in 200 ml

30 Methanol gelöst und im Eisbad auf < 5 °C gekühlt. Dazu gibt man unter gutem

- Rühren portionsweise 4,3 g (109 mmol) Natriumborhydrid, so dass die Innentemperatur 10 °C nicht überschreitet. Anschließend wird noch 30 Min. im Eisbad und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Stehen über Nacht wird der Ansatz evaporiert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, 3x mit
- 5 Wasser und 1x mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt (19,4 g) wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Zwischenprodukt 4: 1-(2-Amino-phenyl)-2-[(2,4-dichloro-benzyl)-methyl-amino]-ethanol;

- 10 10g des Rohproduktes aus der vorhergehenden Stufe werden in 300 ml Methanol gelöst. Man gibt 200 ml konzentrierte Salzsäure zu und rührt 10 Stunden bei 50 °C. Man lässt abkühlen, gießt den Ansatz in Wasser ein und stellt den pH-Wert mit 20%-iger NaOH auf 10-12 ein. Das Produkt wird mit Essigester extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und
- 15 evaporiert. Das Rohprodukt (9,9 g) enthält etwas Kochsalz, was jedoch für die weitere Umsetzung nicht stört.

Zwischenprodukt 5: 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;

- 20 9,9 g des Rohproduktes aus der vorhergehenden Stufe werden in 350 ml Chloroform gelöst. Unter Kühlung im Eisbad lässt man 123 ml konzentrierte Schwefelsäure zutropfen. Man rührt 2 Stunden im Eisbad nach, lässt dann langsam auf Raumtemperatur kommen und erhitzt schließlich über Nacht auf 50 °C. Der abgekühlte Ansatz wird auf Eis gegossen und mit Natronlauge alkalisch gestellt (pH
- 25 > 10). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase 2x mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und NaCl gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und evaporiert.

- Zwischenprodukt 6: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 30 614 mg (2,0 mmol) 2-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Zwischenprodukt 5) werden in 20 ml Pyridin gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 1,5 Äquivalenten 2,3,4,5,6-Penta-O-acetyl-gluconsäurechlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Es wird bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die

Reaktionskontrolle vollständigen Umsatz anzeigt, wird eingeeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wird einmal mit H_2O , einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, zweimal mit 1 N HCl und noch einmal mit H_2O gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt (1,27 g) kann ohne
5 weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt werden.

3: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

1,27 g des Rohprodukts aus Zwischenprodukt 6 werden in 30 ml Methanol bei
10 Raumtemperatur mit 513 mg (9,5 mmol) Natriummethanolat versetzt. Nach ein bis zwei Stunden bei Raumtemperatur wird mit 1 N HCl ein pH-Wert von etwa 7 eingestellt und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in ges. NaHCO_3 -Lösung aufgenommen und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden noch einmal mit H_2O gewaschen, mit MgSO_4
15 getrocknet und eingeeengt. Chromatographie an Kieselgel mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch liefert 313 mg der Titelverbindung als leicht gelben Feststoff.

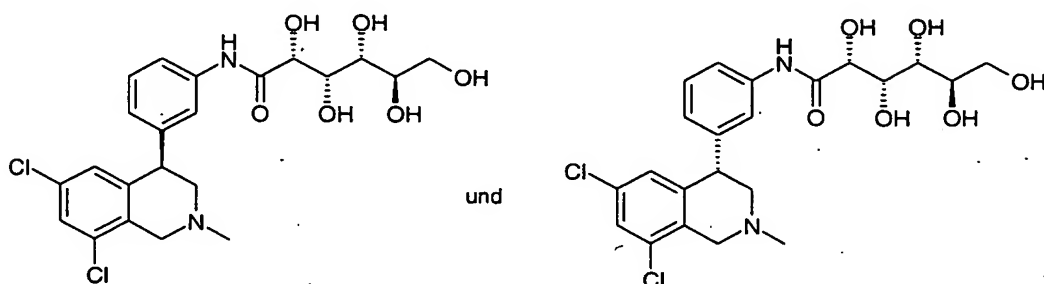
3a: (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid
20

145,5 mg (0,3 mmol) 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-gluconsäure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid (Beispielverbindung 3) werden in 75 ml H_2O aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 3,0 ml einer 0,1 M HCl versetzt.
25 Es wird 15 Minuten gerührt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 149 mg des gewünschten Hydrochlorides erhalten werden.

Beispiel 4:

4a: (R)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
30

4b: (S)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-phenyl]-amid;



5

2,0 g der Beispielverbindung 2 werden an einer chiralen Phase in die beiden Diastereomeren getrennt.

Präparative Trennbedingungen bei Basislinientrennung:

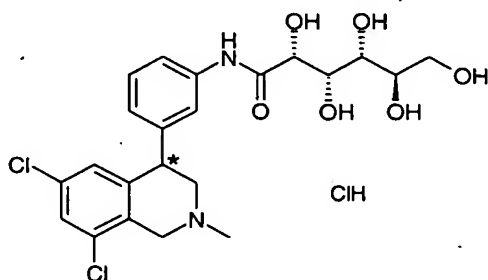
- 10 Chirale Säule: Chiralpak AD9 250 x 50 mm + Chiralpak AD2 250 x 50 mm
 Solvent: Heptan:Ethanol:Methanol 2:1:1
 Flußrate: 150 ml/min

Analytische Daten an einer chiralen Phase:

- 15 Chirale Säule: Chiralpak ADH/40 250 x 4,6
 Solvent: Heptan:Ethanol:Methanol 2:1:1
 Flußrate: 1 ml/min
 Temperatur: 30 °C

- 20 Retentionszeit des Diastereomers A: 4,542 Minuten,
 Ausbeute des Diastereomers A: 988 mg;
 Retentionszeit des Diastereomers B: 7,545 Minuten,
 Ausbeute des Diastereomers B: 942 mg.

Beispiel 5: (R oder S)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid hydrochlorid;

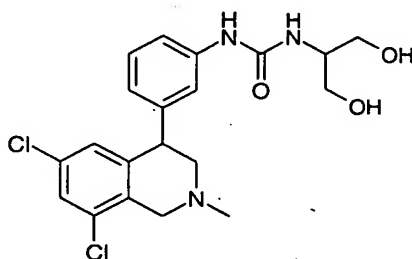


5

300 mg (0,6 mmol) (R oder S)-(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid (Beispielverbindung 4a oder 4b; Diastereomer B) werden in 20 ml H₂O aufgenommen und bei Raumtemperatur mit 6,18 ml einer 0,1 M HCl versetzt. Es wird 15 Minuten gerührt, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 297 mg des gewünschten Hydrochlorides erhalten werden.

Beispiel 6: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;

15



Zwischenprodukt 1: [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid;

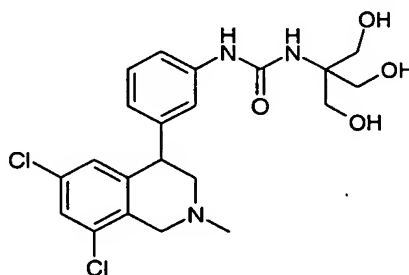
350 mg (1,1 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispielverbindung 2, Zwischenprodukt 1) werden in 17,5 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren mit 230 mg (1,1 mmol) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester versetzt. Nach 4,5 Stunden werden weitere 0,1 Äquivalente (23 mg) Chlorameisensäure-4-nitrophenylester zugegeben und die Lösung über Nacht

gerührt. Zur Aufarbeitung wird der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das so erhaltene Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden.

- 5 6: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1) werden in 30 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 200,5 mg (2,2 mmol) 2-Amino-1,3-propandiol in 25 ml abs. DMF versetzt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand zwischen Essigester und gesättigter NaHCO_3 -Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Chromatographie des so erhaltenen Rohprodukt an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol-Gemisch) liefert 500 mg des gewünschten Harnstoffs.

- 20 6a: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff-Hydrochlorid;
200 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff (Beispielverbindung 6) werden in 40 ml einer 0,1 M HCl gelöst, filtriert und gefriergetrocknet, wobei 194 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten werden.

- 25 Beispiel 7: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;

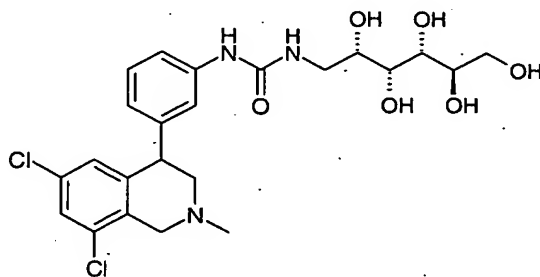


- 1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) werden mit 2-Amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol analog zu der in Beispiel 6 beschriebenen Weise umgesetzt. Analoge Aufarbeitung liefert 395 mg der Titelverbindung.

7a: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff-Hydrochlorid;

- 10 Analoges Vorgehen zu der in Beispiel 6a beschriebenen Methode liefert ausgehend von 200 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff (Beispielverbindung 7) 195 mg des gewünschten Hydrochlorids.

- 15 Beispiel 8: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;

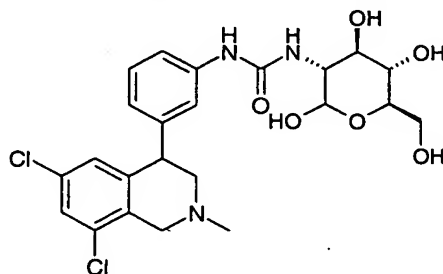


- 20 1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) werden mit D-Glucamin analog zu der in Beispiel 6 beschriebenen Weise umgesetzt. Analoge Aufarbeitung liefert 273 mg der Titelverbindung.

- 25 8a: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff-Hydrochlorid;
Analoges Vorgehen zu der in Beispiel 6a beschriebenen Methode liefert ausgehend von 200 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-

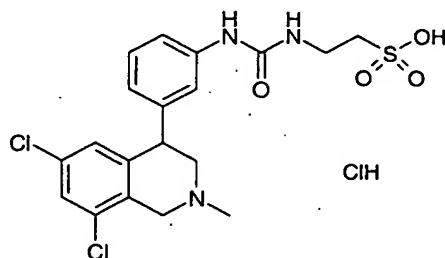
3-(2S,3R,4R,5R,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff (Beispielverbindung 8) 181 mg des gewünschten Hydrochlorids.

Beispiel 9: 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-
5 ((4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-harnstoff;



254 mg (0,5 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-
phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1,
Beispiel 6) werden in 7 ml abs. DMF vorgelegt und bei 0 °C mit einer Suspension
10 von 119 mg (0,55 mmol) D-Glucosamin-Hydrochlorid in 5 ml abs. DMF versetzt.
Analoges Vorgehen wie zu der in Beispiel 6 beschriebenen Methode liefert nach
Chromatographie an Kieselgel 87 mg der Titelverbindung.

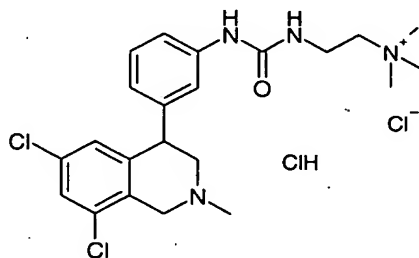
Beispiel 10: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-
15 N'-ethansulfonsäure-2-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;



1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-
20 phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1,
Beispiel 6) werden in 30 ml abs. DMF bei 0 °C mit 275 mg (2,2 mmol) 2-
Aminoethansulfonsäure, sowie 0,83 ml (6,0 mmol) Triethylamin versetzt und 2
Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird vom
entstandenen Niederschlag abfiltriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in

gesättigter NaHCO_3 -Lösung aufgenommen, filtriert und mit 1 N HCl neutralisiert, wobei ein Niederschlag ausfällt. Abfiltrieren und Trocknen liefert 356 mg der Titelverbindung als Rohprodukt. Die Mutterlauge wird gefriergetrocknet und der Rückstand mit Dichlormethan verrieben. Der unlösliche Rückstand (634 mg) wird mit dem bereits erhaltenen Niederschlag (356 mg) vereinigt und an Kieselgel chromatographiert. Nach einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC werden die Produktfraktionen vereinigt und gefriergetrocknet. Das so erhaltene Produkt wird in 1 N HCl gelöst und noch mal gefriergetrocknet, wobei das gewünschte Hydrochlorid erhalten wird. Nochmaliges Lösen in H_2O und eine weitere Gefriertrocknung liefert 271 mg der Titelverbindung.

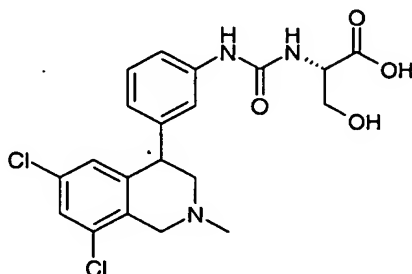
Beispiel 11: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-trimethyl-ammonium)-harnstoff-chlorid-Hydrochlorid;



15

1,02 g (2,0 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1, Beispiel 6) werden in 30 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 333 mg (1,9 mmol) 2-Aminoethyl-trimethylammoniumchlorid-Hydrochlorid in 5 ml DMF versetzt. Nach Zugabe von 0,277 ml (2,0 mmol) Triethylamin wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird filtriert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in H_2O aufgenommen und gefriergetrocknet, wobei 1,77 g Rohprodukt erhalten werden. Reinigung an einer präparativen HPLC liefert das gewünschte Produkt, welches durch Lösen in 1 N HCl und Gefriertrocknung in die Titelverbindung überführt werden kann. Nach nochmaligem Lösen in H_2O und einer weiteren Gefriertrocknung werden 544 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten.

Beispiel 12: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff;



5

Zwischenprodukt 1: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-ethyl-ester-2S-yl}-harnstoff;

254 mg (0,5 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1,

10 Beispiel 6) werden in 7 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit einer Lösung aus 93 mg (0,55 mmol) (S)-Serinethylester-Hydrochlorid in 5 ml abs. DMF versetzt. Nach Zugabe von 104 µl (0,75 mmol) Triethylamin wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht wird nach der in Beispiel 6 beschriebenen Weise aufgearbeitet, wobei 184 mg der Titelverbindung erhalten werden.

15

12: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff,;

170 mg (0,36 mmol) {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-ethyl-ester-2S-yl}-harnstoff (Zwischenprodukt 1)

20 werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 2 ml einer 2 M KOH versetzt. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wird eingeeengt und der Rückstand in H₂O aufgenommen. Nachdem durch Zugabe von verdünnter HCl ein pH-Wert von ca. 7 erreicht ist, wird vom entstandenen Niederschlag abfiltriert. Trocknen liefert 89 mg der Titelverbindung.

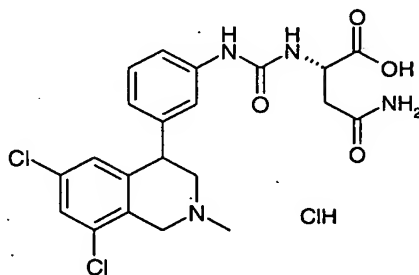
25

12a: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;

51 mg {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff (Beispielverbindung 12) werden in 20 ml 0,1 M HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei 52 mg des gewünschten Hydrochlorids erhalten werden.

5

Beispiel 13: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;



10

Zwischenprodukt 1: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-1-tert-butylester-2S-yl}-harnstoff;

254 mg (0,5 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1,

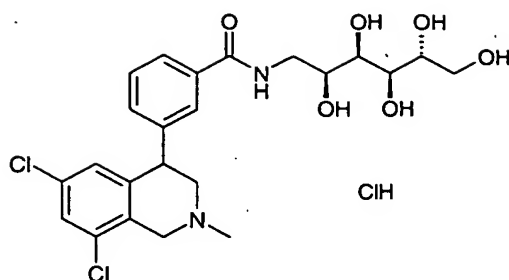
15 Beispiel 6) werden mit 124 mg (0,55 mmol) (S)-Asparagin-tert-butylester-Hydrochlorid analog zu der in Beispiel 12 beschriebenen Methode umgesetzt, wobei 220 mg der Titelverbindung erhalten werden.

20 13: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;

210 mg (0,4 mmol) des Zwischenproduktes 1 werden in 3 ml Trifluoressigsäure gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wird eingeeengt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt, wobei 230 mg des entsprechenden Trifluoracetats erhalten werden. Dieses wird durch Lösen in 0,1 N HCl und anschließende Gefriertrocknung in das gewünschte Hydrochlorid überführt.

25

Beispiel 14: 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid-Hydrochlorid;



Zwischenprodukt 1: 3-Acetyl-benzoesäure;

Die Titelverbindung wird in dem Fachmann bekannter Weise aus 3-Acetylbenzonitril
5 durch Verseifung der Nitrilgruppe hergestellt.

Zwischenprodukt 2: 3-Acetyl-benzoesäure-ethylester;

Die Titelverbindung wird durch säurekatalysierte Veresterung aus 3-Acetyl-
benzoesäure (Zwischenprodukt 1) in dem Fachmann bekannter Weise hergestellt.

10

Zwischenprodukt 3: 3-(2-Brom-acetyl)-benzoesäure-ethylester;

wird analog zu der in Beispiel 1, Zwischenprodukt 2 beschriebenen Methode aus 3-
Acetyl-benzoesäure-ethylester (Zwischenprodukt 2) synthetisiert.

15 Zwischenprodukt 4: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-
benzoesäure-ethylester;

Analog zu der unter Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute wird ausgehend von 3-
(2-Brom-acetyl)-benzoesäure-ethylester (Zwischenprodukt 3) und 2,4-Dichlorbenzyl-
methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) weiterverfahren werden, wobei nach

20 Alkylierungsreaktion, Reduktion und Ringschlußreaktion der 3-(6,8-Dichloro-2-
methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-ethylester erhalten.

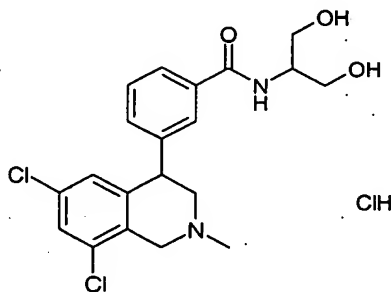
Zwischenprodukt 5: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-
benzoesäure;

25 3,3 g 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure-
ethylester (Zwischenprodukt 4) werden in 60 ml Methanol gelöst und mit 60 ml 2 N
KOH versetzt. Nach zwei Stunden bei 50 °C wird i. Vak. eingengt und der
Rückstand zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Wasserphase wird mit 2 N HCl

auf einen pH-Wert von ca. 6 eingestellt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Trocknen liefert 1,7 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff.

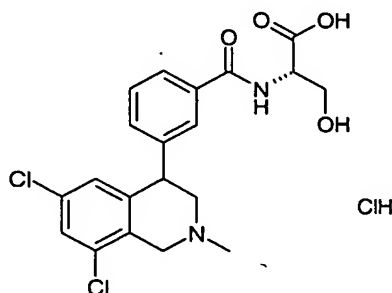
- 14: 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid-Hydrochlorid;
- 300 mg (0,9 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (Zwischenprodukt 5) werden in 10 ml DMF vorgelegt und bei 0 °C mit 0,137 ml (1,0 mmol) Triethylamin, sowie 354 mg (1,1 mmol) TOTU versetzt. Es wird 15 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird diese Lösung zu einer zweiten Lösung, bestehend aus 196 mg (1,08 mmol) D-Glucamin und 0,137 ml (1,0 mmol) Triethylamin in 10 ml DMF und 3 ml H₂O, getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wird i. Vak. eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel gereinigt. Nach einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC wird das gewünschte Benzamid als Trifluoracetat erhalten.
- Lösen in 0,1 N HCl und anschließende Gefriertrocknung liefert das gewünschte Hydrochlorid als farblosen Feststoff.

Beispiel 15: 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-benzamid-Hydrochlorid;



Die Titelverbindung wird analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode ausgehend von 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) und 2-Amino-1,3-propandiol hergestellt.

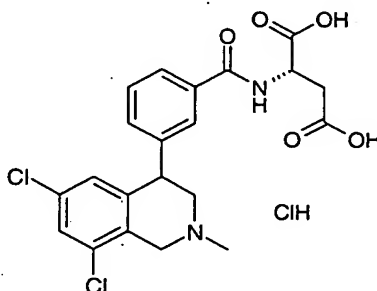
Beispiel 16: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure-Hydrochlorid;



5

Die Titelverbindung wird analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode ausgehend von 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) und L-(+)-Serin hergestellt.

10 Beispiel 17: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-Hydrochlorid;



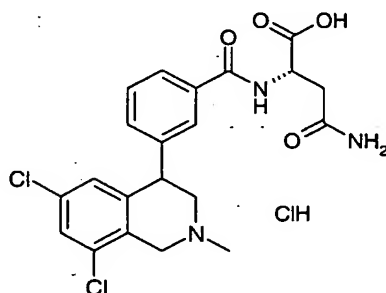
Zwischenprodukt 1: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-di-tert-butylester;

300 mg (0,9 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) werden analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode mit 304 mg (1,08 mmol) Asparaginsäure-di-tert-butylester in einer TOTU-vermittelten Kupplungsreaktion umgesetzt, wobei nach Reinigung an einer präparativen HPLC 170 mg der Titelverbindung als Trifluoracetat erhalten werden.

17: 2S-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-Hydrochlorid;

170 mg 2S-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-di-tert-butylester (Zwischenprodukt 1) werden in 15 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand in 30 ml 0,1 N HCl aufgenommen und gefriergetrocknet. Nach erneutem Lösen in H₂O und einer weiteren Gefriertrocknung werden 130 mg der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 18: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-Hydrochlorid;

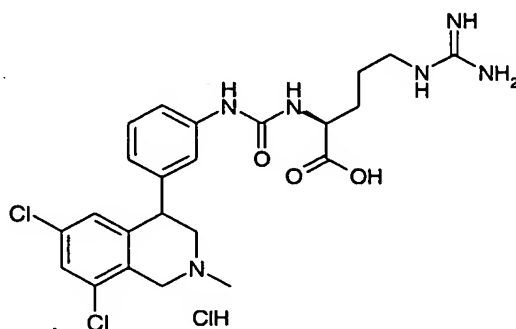


Zwischenprodukt 1: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-1-tert-butylester; 300 mg (0,9 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoesäure (Beispiel 14, Zwischenprodukt 5) werden analog zu der in Beispiel 14 beschriebenen Methode mit 242 mg (1,08 mmol) Asparagin-tert-butylester in einer TOTU-vermittelten Kupplungsreaktion umgesetzt, wobei nach Reinigung Kieselgel 550 mg der Titelverbindung erhalten werden.

18: (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-Hydrochlorid;

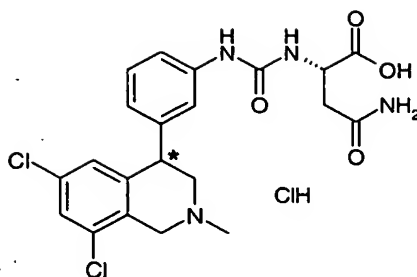
550 mg 2S-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid-1-tert-butylester (Zwischenprodukt 1) werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 3 Stunden wird i. Vak. eingeeengt und einmal mit Toluol codestilliert. Der Rückstand wird in 0,1 N HCl unter Erwärmen gelöst, filtriert und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wird in H₂O gelöst und gefriergetrocknet, wobei 322 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Beispiel 19: N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-harnstoff-Hydrochlorid;



- 5 Zwischenprodukt 1: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-[5-N'-(2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman-6-sulfonyl)-guanidino-pentansäure-tert-butyl-ester-2S-yl]-harnstoff;
373 mg (0,73 mmol) [3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 1,
10 Beispiel 6) werden in 10 ml abs. DMF gelöst und bei 0 °C mit 400 mg (0,8 mmol) S-2-Amino-5-(N'-(2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman-6-sulfonyl)-guanidino-pentansäure-tert-butyl-ester analog zu der in Beispiel 6 beschriebenen Methode umgesetzt, wobei nach Chromatographie an Kieselgel 657 mg der Titelverbindung erhalten werden.
- 15 19: N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-harnstoff-Hydrochlorid;
590 mg 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-[5-N'-(2,2,5,7,8-pentamethyl-chroman-6-sulfonyl)-guanidino-pentansäure-tert-butyl-ester-2S-yl]-harnstoff werden in 25 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und eine
20 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird i. Vak. eingengt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Das erhaltene Rohprodukt wird in 1 N HCl aufgenommen, filtriert und gefriergetrocknet. Nach einer Reinigung an einer präparativen HPLC werden die Produktfraktionen eingengt, in 0,1 N HCl gelöst und gefriergetrocknet. Danach löst man nochmals in H₂O und schließt eine weitere
25 Gefrier Trocknung an, wobei 170 mg der Titelverbindung erhalten werden.

Beispiel 20: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;



Zwischenprodukt 1:

- 5 1a: (R)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;
 1b: (S)-3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin;
 10 g 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin
 (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) wird an einer chiralen Phase in die Enantiomere
 getrennt.

10

Präparative Trennbedingungen bei Basislinientrennung:

Chirale Säule: Chiralpak AD10 50 x 10 cm, basisch vorkonditioniert;
 Solvent: Acetonitril:Ethanol:Methanol 45:4:1
 Flußrate: 300 ml/min

15

Analytische Daten an einer chiralen Phase:

Chirale Säule: Chiralpak ADH/33 250 x 4,6, basisch vorkonditioniert;
 Solvent: Acetonitril:Ethanol:Methanol 45:4:1
 Flußrate: 1 ml/min
 20 Temperatur: 30 °C

Retentionszeit des Enantiomers A: 4,498 Minuten,

Ausbeute des Enantiomers A: 4,0 g;

Retentionszeit des Enantiomers B: 5,480 Minuten,

25 Ausbeute des Enantiomers B: 4,5 g .

Zwischenprodukt 2: (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
 isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid;

1,54 g (5,0 mmol) des Enantiomers B aus Zwischenprodukt 1 werden mit 1,1 Äquivalenten Chlorameisensäure-4-nitrophenylester analog zu der in Beispiel 6, Zwischenprodukt 1 beschriebenen Methode umgesetzt, wobei 1,87 g der Titelverbindung erhalten werden.

5

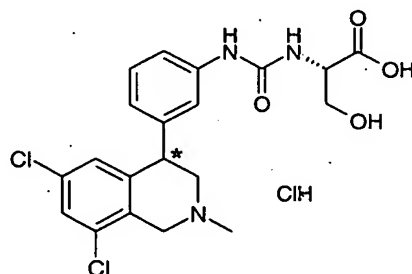
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;

Ausgehend von (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 2) und (S)-Asparaginsäure-tert-butylester-Hydrochlorid lässt sich die Titelverbindung analog zu der in Beispiel 13 angegebenen Syntheseroute diastereomerenrein herstellen.

10

Beispiel 21: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;

15



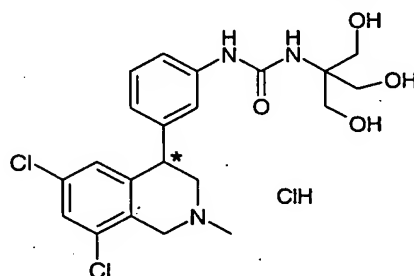
Zwischenprodukt 1: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-tert-butyloxy-propion-säure-tert-butyl-ester-2S-yl}-harnstoff; 509 mg (1,0 mmol) (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 2, Beispiel 20) werden mit 280 mg (1,1 mmol) (S)-2-Amino-3-tert-butoxy-propion-säure-tert-butyl-ester-Hydrochlorid analog zu der in Beispiel 12, Zwischenprodukt 1 beschriebenen Weise umgesetzt, wobei 460 mg der Titelverbindung erhalten werden.

25

21: {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff-Hydrochlorid;

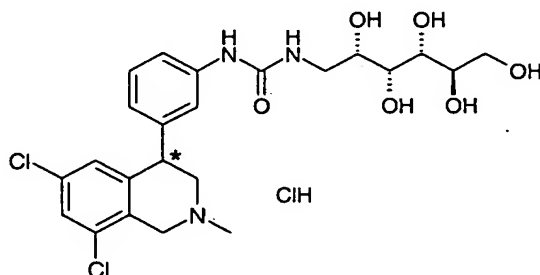
270 mg (0,49 mmol) {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-tert-butyloxy-propion-säure-tert-butyl-ester-2S-yl}-harnstoff (Zwischenprodukt 1) werden in 12 ml Trifluoressigsäure eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend engt man ein. Der Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt, wobei 247 mg des Trifluoracetats erhalten werden. Dieses wird in 30 ml H₂O / 30 ml 1 N HCl gelöst und gefriergetrocknet. Nochmaliges Lösen in H₂O und anschließende Gefriertrocknung liefert 182 mg der Titelverbindung.

Beispiel 22: 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff-Hydrochlorid;



Analoge Vorgehensweise zu der in Beispiel 7/7a beschriebenen Methode liefert ausgehend von 509 mg (1,0 mmol) (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 2, Beispiel 20) und 2-Amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol 101 mg des gewünschten enantiomerenreinen Hydrochlorids.

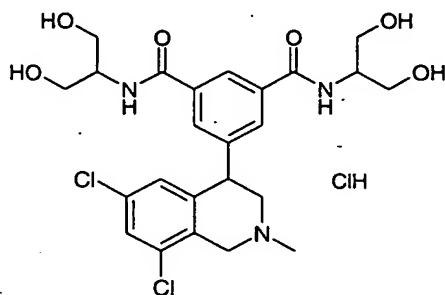
Beispiel 23: 1-[3-((R oder S)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff –Hydrochlorid;



Analoge Vorgehensweise zu der in Beispiel 8/8a beschriebenen Methode liefert ausgehend von 509 mg (1,0 mmol) (R oder S)-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-

tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-carbaminsäure-4-nitro-phenylester-Hydrochlorid (Zwischenprodukt 2, Beispiel 20) und D-Glucamin 169 mg des gewünschten diastereomerenreinen Hydrochlorids.

- 5 Beispiel 24: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid;



- 10 Zwischenprodukt 1: 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethanon;
5,16 g (20 mmol) 3,5-Bis-trifluormethyl-benzoesäure werden in 100 ml abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 31,25 ml einer 1,6 M Lösung von Methyllithium in Diethylether versetzt. Nachdem 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird überschüssiges Methyllithium durch Zugabe von H₂O hydrolisiert und das
- 15 Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit MgSO₄ getrocknet und eingengt. Chromatographie an Kieselgel liefert 3,97 g der Titelverbindung.
- 20 Zwischenprodukt 2: 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-brom-ethanon;
2,97 g (11,6 mmol) 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-ethanon (Zwischenprodukt 1) werden in 15 ml Eisessig gelöst und bei 0 °C mit 1,82 g (11,4 mmol) Br₂ versetzt und 2,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach Stehen über Nacht wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und zweimal mit Essigester extrahiert. Die
- 25 vereinigten Essigester-Phasen werden noch zweimal mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt, wobei 4 g der Titelverbindung erhalten werden.

Zwischenprodukt 3: 4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin;

Analog zu der unter Beispiel 1 beschriebenen Syntheseroute kann ausgehend von 1-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-2-brom-ethanon (Zwischenprodukt 2) und 2,4-

- 5 Dichlorbenzyl-methyl-amin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 1) weiterverfahren werden, wobei nach Alkylierungsreaktion, Reduktion und Ringschlußreaktion das 4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin erhalten wird.

- 10 Zwischenprodukt 4: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-isophthalsäure;

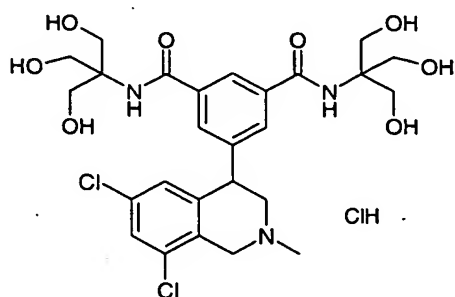
Zu einem Gemisch aus 6 ml Chlorsulfonsäure und 5 ml konz. H_2SO_4 werden 800 mg (1,9 mmol) 4-(3,5-Bis-trifluormethyl-phenyl)-6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (Zwischenprodukt 3) eingetragen und anschließend 6 Stunden
15 auf 100 °C erhitzt. Zur Aufarbeitung wird auf Eis gegeben, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet, wobei 772 mg der gewünschten Isophthalsäure als Hydrogensulfat erhalten werden.

- 20 24: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid;

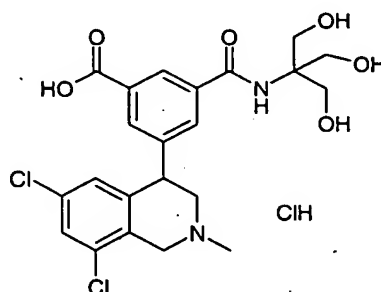
95 mg des Zwischenprodukts 4 werden in 4 ml DMF gelöst und bei 0 °C eine Lösung aus 75,9 mg (0,75 mmol) Triethylamin und 164 mg (0,5 mmol) TOTU in 3 ml DMF zugegeben. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wird zu einer Lösung aus 46 mg (0,5 mmol) 2-Amino-
25 1,3-propandiol in 5 ml DMF gegeben. Nach Zugabe von weiteren 50,6 mg (0,5 mmol) Triethylamin wird bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand an Kieselgel gereinigt. Nach einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC werden die Produktfraktionen eingeeengt, in 1 N HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei 48 mg der Titelverbindung
30 isoliert werden können.

Beispiel 25: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid;

Beispiel 26: 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isöchinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid-Hydrochlorid;



25

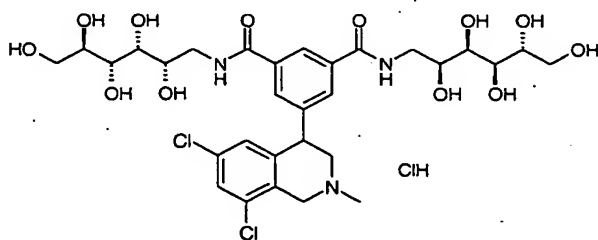


26

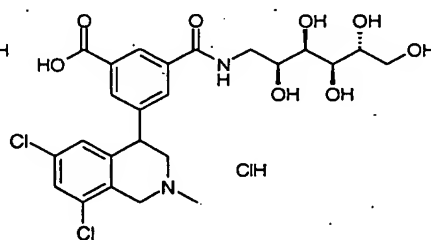
95 mg 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-isophthalsäure (Zwischenprodukt 4, Beispiel 24) werden analog zu der in Beispiel 24 beschriebenen Methode mit 2-Amino-2-hydroxymethyl-propan-1,3-diol in einer TOTU-vermittelten Reaktion umgesetzt. Bei der abschließenden Reinigung an Kieselgel können 2

10 Fraktionen isoliert werden, die beide einer weiteren Reinigung an einer präparativen HPLC unterworfen werden. Einengen der Produktfraktionen, Lösen in verdünnter HCl und anschließende Gefriertrocknung liefert 17 mg der Titelverbindung zu Beispiel 25, sowie 33 mg der Titelverbindung zu Beispiel 26.

15 Beispiel 27: 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid-Hydro-chlorid;
Beispiel 28: 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid-Hydro-chlorid;



27

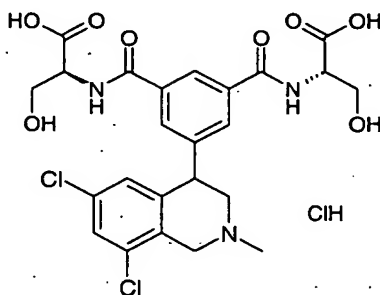


28

Analoges Vorgehen zu der in den Beispielen 25/26 beschriebenen Methode liefert ausgehend von 95 mg 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-

isophthalsäure (Zwischenprodukt 4, Beispiel 24) 11 mg der Beispielverbindung 27, sowie 29 mg der Beispielverbindung 28.

Beispiel 29: (S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure – Hydrochlorid;

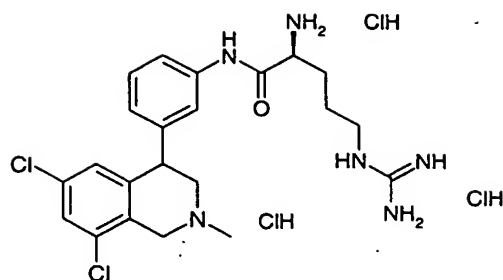


Zwischenprodukt 1: (S)-3-tert-Butoxy-2-[3-((S)-2-tert-butoxy-1-tert-butoxycarbonyl-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-propionsäure-tert-butyl-ester;
95 mg 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-isophthalsäure (Zwischenprodukt 4, Beispiel 24) werden analog zu der in Beispiel 24 beschriebenen TOTU-Kupplung mit 127 mg (S)-2-Amino-3-tert-butoxy-propionsäure-tert-butylester-Hydrochlorid umgesetzt, wobei nach Chromatographie an Kieselgel 200 mg der Titelverbindung erhalten werden.

29: (S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure – Hydrochlorid;

200 mg des Zwischenprodukts 1 werden in 5 ml Trifluoressigsäure eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Das so erhaltene Trifluoracetat wird in verdünnter HCl gelöst und gefriergetrocknet, wobei 109 mg der Titelverbindung isoliert werden können.

Beispiel 30: (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid;



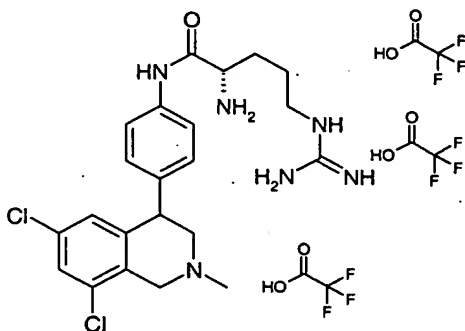
Zwischenprodukt 1: 2S-tert-Butyl-oxycarbonyl-amino-5-(N',N''-di-tert-butyl-oxycarbonyl)-guanidino-pentan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

570 mg (1,2 mmol) (S)-5-(N',N''-Di-tert-butyl-oxycarbonyl-guanidino)-2- tert-butyl-oxycarbonyl-amino-pentansäure werden in 10 ml DMF vorgelegt und 405 mg (4,0 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach Abkühlen auf 0 °C werden 406 mg (3,0 mmol) HOBt, 379 mg (3,0 mmol) DIC, sowie 61 mg (0,5 mmol) DMAP zugegeben. Danach wird bei 0 °C mit einer Lösung von 307 mg (1,0 mmol) 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) in 6 ml DMF versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 2 N HCl und einmal mit H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und einrotiert. Nach anschließender Chromatographie an Kieselgel werden 237 mg der Titelverbindung erhalten.

30: (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Hydrochlorid;

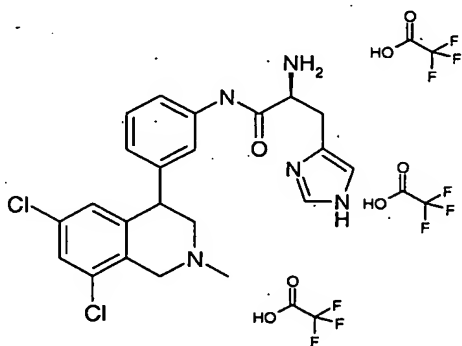
237 mg des Zwischenprodukts 1 werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt für 24 Stunden. Danach wird vom Lösungsmittel befreit und einmal mit Toluol codestilliert. Das so erhaltene Produkt wird in 25 ml 0,1 N HCl gelöst, filtriert und gefriergetrocknet. Nochmaliges Lösen in H₂O und anschließende Gefriertrocknung liefert 162 mg der Titelverbindung.

Beispiel 31: (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid-Trifluoracetat;



- 5 Analoge Vorgehensweise zu der in Beispiel 30 beschriebenen Methode liefert ausgehend von 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) und (S)-5-(N',N''-Di-tert-butyl-oxycarbonyl-guanidino)-2- tert-butyl-oxycarbonyl-amino-pentansäure und anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure die Titelverbindung als
- 10 Trifluoracetat.

Beispiel 32: (S)-2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid-Trifluoracetat;

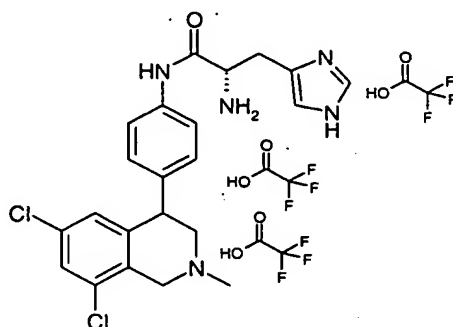


15

Die Titelverbindung wird analog zu der in Beispiel 30 beschriebenen Vorgehensweise ausgehend von 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 2, Zwischenprodukt 1) und 4-((S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-ethyl)-imidazol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester und

20 anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure hergestellt.

Beispiel 33: (S)-2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid-Trifluoracetat;



5 Die Titelverbindung wird analog zu der in Beispiel 30 beschriebenen Vorgehensweise ausgehend von 4-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenylamin (Beispiel 1, Zwischenprodukt 6) und 4-((S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-ethyl)-imidazol-1-carbonsäure-tert-butyl-ester und
10 anschließender Behandlung mit Trifluoressigsäure hergestellt.

Analytische Daten

LCMS-Methoden:

15 Methode A:
Stationäre Phase: YMC, J'sphere ODS, H80 20x2 4 μ ;
Mobile Phase: 0 min, 90% H₂O (0,05% TFA); 2,5 min, 95% ACN; 3,3 min, 95% ACN; 3,35 min, 90% H₂O; 1 ml/min; 30 °C.

20 Methode B:
Stationäre Phase: Merck Purosphere 3 μ 2x55mm;
Mobile Phase: 0 min, 95% H₂O (0,05% TFA); 4 min, 95% ACN; 5,5 min, 95% ACN; 6,5 min, 95% H₂O; 0,5 ml/min; 30 °C.

25 Methode C:
Stationäre Phase: Merck Purosphere 5 μ 2x55mm;

Mobile Phase: 0 min, 95% H₂O (0,05% TFA); 3 min, 95% ACN; 4,5 min, 95% ACN; 5,5 min, 95% H₂O; 0,5 ml/min; 30 °C.

Methode D:

5 Stationäre Phase: YMC, J'sphere ODS, H80 20x2 4μ;

Mobile Phase: 0 min, 90% H₂O (0,05% TFA); 1,9 min, 95% ACN; 2,4 min, 95% ACN; 2,45 min, 90% H₂O; 1 ml/min; 30 °C.

Methode E:

10 Stationäre Phase: Merck Purosphere 5μ2x55mm;

Mobile Phase: 0 min, 95% H₂O (0,05% TFA); 3,5 min, 95% ACN; 4,5 min, 95% ACN; 5,5 min, 95% H₂O; 0,5 ml/min; 30 °C.

Tabelle 1: Analytische Daten der Beispiolverbindungen

15

Beispiel-Nr.	Retentionszeit*)	Methode	M+H ⁺	Methode
1	1,402	A	485,10	ESI
1a	1,774	C	485,25	ESI
2	1,469	A	485,10	ESI
2a	3,420	B	485,05	ESI
3	1,512	A	485,10	ESI
3a	1,519	A	485,10	ESI
4a	1,828	C	485,20	ESI
4b	1,806	C	485,25	ESI
5	0,879	D	485,05	ESI
6	0,933	D	424,15	ESI
6a	0,937	D	424,15	ESI
7	0,951	D	454,15	ESI
7a	0,958	D	454,05	ESI
8	0,902	D	514,15	ESI
8a	0,9121	D	514,15	ESI
9	0,891	D	512,10	ESI

10	0,979	D	458,05	ESI
11	0,883	D	435,15	ESI
12	0,973	D	438,05	ESI
12a	0,970	D	438,15	ESI
13	0,945	D	465,15	ESI
14	0,834	D	499,10	ESI
15	0,887	D	409,05	ESI
16	0,959	D	423,05	ESI
17	2,081	E	451,05	ESI
18	2,027	E	450,05	ESI
19	0,925	D	507,15	ESI
20	0,959	D	465,05	ESI
21	0,982	D	438,10	ESI
22	0,971	D	454,15	ESI
23	0,925	D	514,15	ESI
24	0,633	D	526,10	ESI
25	0,711	D	586,15	ESI
26	0,853	D	483,05	ESI
27	0,402	D	706,10	ESI
28	0,803	D	543,10	ESI
29	0,820	D	554,05	ESI
30	0,772	D	463,15	ESI
31	1,805	E	463,15	ESI
32	1,917	E	444,10	ESI
33	1,817	E	444,10	ESI

*) die Retentionszeiten beziehen sich auf die Massenspektren.

Pharmakologische Daten:

Testbeschreibung:

In diesem Test wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven

- 5 Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels
- 10 Kalibrierungskurven in den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH_4Cl -Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH_4Cl -Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl , 5 mM KCl, 1 mM CaCl_2 , 1 mM MgSO_4 , 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 μl eines NH_4Cl -freien
- 15 Puffers (s. u.) zu 25 μl Aliquots der in NH_4Cl -Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde bei NHE1 zwei Minuten, bei NHE2 fünf Minuten und bei NHE3 drei Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung
- 20 stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na^+ -haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM Na_2HPO_4 , 0,23 mM NaH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-Wertes wurden die Zellen in einem Na^+ -freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl,
- 25 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na^+ -haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pH's bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-
- 30 Erholung wurde mittels des Programms Sigma-Plot der IC_{50} -Wert der jeweiligen Substanz für die einzelnen NHE-Subtypen berechnet.

Beispielhaft sind in Tabelle 2 die inhibitorischen Daten einiger Beispielverbindungen dargestellt.

Tabelle 2: Inhibitorische Daten einiger Beispielverbindungen am NHE3

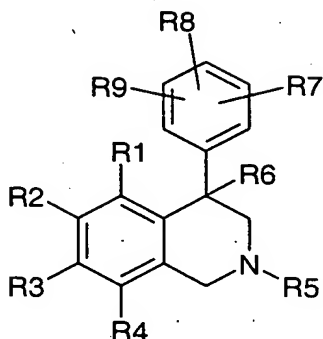
5

Beispielverbindung	IC ₅₀ -Wert (µM)
2	0,0036
13	0,0176
16	0,1594
31	0,0291

Patentansprüche

5

1. Verbindungen der Formel I



worin bedeuten:

R1, R2, R3 und R4,

10 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O_k-(CH₂)_l-Phenyl, wobei

15 k 0 oder 1,

l 0, 1, 2, 3 oder 4,

Heteroaryl mit 0, 1, 2, 3 oder 4 N-Atomen, 0 oder 1 O-Atomen oder 0 oder 1 S-Atomen, O_h-SO_j-R10, wobei

h 0 oder 1,

20 j 0, 1 oder 2,

R10 Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, OH, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, NR11R12,

25 R11 und R12

unabhängig voneinander Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig

fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, NR₁₃, CO oder CS ersetzt sein können, wobei

R₁₃ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

und R₁₁ und R₁₂ können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden,

NR₁₄R₁₅, CONR₁₆R₁₇, COOR₁₈ oder OCOR₁₈, wobei

R₁₄ und R₁₅

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrer CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR₁₉ ersetzt sein können, und R₁₄ und R₁₅ zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können,

R₁₆ und R₁₇

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrer CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR₁₉ ersetzt sein können, und R₁₆ und R₁₇ zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden können,

R₁₉ H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

R₁₈ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₅ H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, COR₂₀, SO₂R₂₀, wobei

R₂₀ H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-,
 -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
 -CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-,
 -NR₃₀CONR₃₁-, -NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁-,
 -NR₃₀SO₂NR₃₁-,

wobei R₃₀ und R₃₁

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, mit

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R₃₂ H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R₃₃ H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können

eine Gruppe der Form C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, mit

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

y 2, 3, 4, 5, 6, 7

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH_2 -Gruppen durch O oder NR_{33} ersetzt sein können;

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

$-(CH_2)_z-COOR_{34}$,

$-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$,

$-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}R_{37}$, wobei

z 0, 1, 2, 3 oder 4 und ein oder mehrere H-Atome der $-(CH_2)_z$ -Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein können;

R_{34} , R_{35} , R_{36} und R_{37}

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

$-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$ wobei

$R_{38}-(CH_2)_n-Y$, mit

n 0, 1, 2, 3 oder 4

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH_2 -Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein können, $COOR_{44}$, $CONR_{45}R_{46}$, $NHC(NH)NH_2$, Phenyl, Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , OH, OCH_3 , NH_2 und

R_{43} , R_{44} , R_{45} und R_{46}

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R39 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R40 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R41 und R42,

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O_v-SO_w-R47, COR47, COOR47, mit

v 0 oder 1,

w 2 oder 3,

R47 H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, NR48R49, wobei

R48 und R49

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, CO, CS oder NR50 ersetzt sein können, und R48 und R49 zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5, 6, 7 oder 8-gliedrigen Ring bilden,

R50 H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

NR51R52, wobei

R51 und R52

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O oder NR₅₃ ersetzt sein können, und R51 und R52 zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5, 6, 7 oder 8-gliedrigen Ring bilden;

R₅₃ H oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

wobei mindestens einer der Reste R₇, R₈ oder R₉ durch die Gruppe -L-G definiert sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin bedeuten R₁, R₂, R₃ und R₄,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Phenyl, SO₂R₁₀, wobei

R₁₀ Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, OH, NR₁₁R₁₂,

R₁₁ und R₁₂

unabhängig voneinander Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R₁₁ und R₁₂ können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der

Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,
NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18, wobei

R14 und R15

5 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können

10 und R14 und R15 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

R16 und R17

15 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R16 und R17 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

20 R18 H oder Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R5 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können,

25 R6 H, OH, F, Cl, Br, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

30 R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-,
-OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,

-CONR30-, -COO-, -CSNR30-, -SO₂NR30-,
 -NR30CONR31-, -NR30COO-, -NR30CSNR31-,
 -NR30SO₂NR31-,

wobei R30 und R31

5 unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein
 können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die
 teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

G eine Gruppe der Form C_a(OR32)_xH_{2a+1-x}, mit

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere
 CH₂-Gruppen durch O oder NR33 ersetzt sein
 können;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R32 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise
 oder vollständig fluoriert sein können oder Acyl mit
 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder
 vollständig fluoriert sein können;

R33 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise
 oder vollständig fluoriert sein können,

eine Gruppe der Form C_b(OR32)_yH_{2b-1-y}, mit

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH₂-
 Gruppen durch O oder NR33 ersetzt sein können;

y 2, 3, 4, 5, 6, 7

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH₂-
 Gruppen durch O oder NR33 ersetzt sein können;

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

-(CH₂)_z-COOR34,

-(CH₂)_z-SO₃R34,

-(CH₂)_z-N⁺R35R36R37, wobei

z 0, 1, 2, 3 oder 4 und ein oder mehrere H-Atome der
 -(CH₂)_z- Einheiten durch OR32-Gruppen ersetzt
 sein können;

R34, R35, R36 und R37

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

5

-CR38R39-COOR40 oder -CR38R39NR41R42 wobei

R38 $-(CH_2)_n$ -Y, mit

n 0, 1, 2, 3 oder 4

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH_2 -

10

Gruppen durch O, S oder NR43 ersetzt sein können, COOR44, CONR45R46, NHC(NH)NH₂, Phenyl, Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃, NH₂ und

15

R43, R44, R45 und R46

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

20

R39 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

R40 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

25

R41 und R42,

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können;

30

oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, O-Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können O_V-

5 SO_W-R47, COR47, COOR47, mit

v 0 oder 1,

w 2 oder 3,

R47 H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, NR48R49, wobei R48 und R49

10

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R48 und R49 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

15

NR51R52, wobei

20

R51 und R52

unabhängig voneinander H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, Acyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können, und R51 und R52 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-Morpholiny,

25

30 wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert sein muss, sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze und Trifluoracetate.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder 2, worin bedeuten R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, wobei

5 R10 CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH, NR11R12, R11 und R12

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃

und R11 und R12 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-Morpholinyl,

NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18, wobei

15 R14 und R15

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃

und R14 und R15 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-Morpholinyl,

20 R16 und R17

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃

und R16 und R17 können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander verbunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-Morpholinyl,

25 R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

R5 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

30 R6 H, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

- L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-,
 -OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
 -CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-,
 -NR₃₀CONR₃₁-, -NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁-,
 -NR₃₀SO₂NR₃₁-,

wobei R₃₀ und R₃₁

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
 CH₂CF₃,

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, mit

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere
 CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein
 können;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R₃₂ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
 COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃,

R₃₃ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

eine Gruppe der Form C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, mit

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH₂-
 Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

y 2, 3, 4, 5, 6, 7,

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH₂-
 Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

 -(CH₂)_z-COOR₃₄,

 -(CH₂)_z-SO₃R₃₄,

 -(CH₂)_z-N⁺R₃₅R₃₆R₃₇, wobei

z 1 oder 2 und 1 oder 2 H-Atome der -(CH₂)_z-
 Einheiten durch OR₃₂-Gruppen ersetzt sein
 können;

R₃₄, R₃₅, R₃₆ und R₃₇

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃,

-CR38R39-COOR40 oder -CR38R39NR41R42 wobei

R38 -(CH₂)_n -Y, mit

- 5 n 0, 1, 2, 3 oder 4
- Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die teilweise oder vollständig fluoriert sein können und eine oder mehrere CH₂-Gruppen durch O, S oder NR43 ersetzt sein können, COOR44, CONR45R46, NHC(NH)NH₂, Phenyl, Heteroaryl, wobei die Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein können mit bis zu 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe CH₃, CF₃, OH, OCH₃, NH₂ und
- 10 R43, R44, R45 und R46
- 15 unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
- 20 R39 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
- R40 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
- R41 und R42,

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃,
COCH₂CF₃,

25 oder

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, COR47, COOR47, mit

R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, NR48R49, wobei

30

R48 und R49

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃,
und R48 und R49 können zusammen mit dem N-Atom,
über das sie miteinander verbunden sind einen 5- oder 6-
gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-
Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-piperaziny, 4-
Morpholiny,

NR51R52, wobei

R51 und R52

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃ und R51 und R52
können zusammen mit dem N-Atom über das sie miteinander
verbunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der
Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidiny, 1-Piperaziny, 1-N-Methyl-
piperaziny, 4-Morpholiny;

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3,
worin bedeuten

R1, R2, R3 und R4,

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R10, wobei

R10 CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, OH, NR11R12,

R11 und R12

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃,

NR14R15, CONR16R17, COOR18 oder OCOR18, wobei

R14 und R15

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃,
COCF₃, COCH₂CF₃,

R16 und R17

H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

5

R18 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

R5 CH₃;

R6 H;

R7, R8 und R9

unabhängig voneinander beschrieben werden durch eine Gruppe -L-G, wobei

10

L -CH₂-, -O-, -NR₃₀-,
-OCO-, -NR₃₀CO-, -NR₃₀CS-, -NR₃₀SO₂-,
-CONR₃₀-, -COO-, -CSNR₃₀-, -SO₂NR₃₀-,
-NR₃₀CONR₃₁-, -NR₃₀COO-, -NR₃₀CSNR₃₁-,
-NR₃₀SO₂NR₃₁-,

15

wobei R₃₀ und R₃₁

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃,

G eine Gruppe der Form C_a(OR₃₂)_xH_{2a+1-x}, mit

20

a 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, wobei eine oder mehrere
CH₂-Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein
können;

x 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

R₃₂ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, COCH₃,
COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃,

25

R₃₃ H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,

eine Gruppe der Form C_b(OR₃₂)_yH_{2b-1-y}, mit

b 3, 4, 5, 6 oder 7, wobei eine oder mehrere CH₂-
Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

y 2, 3, 4, 5, 6, 7,

30

eine Gruppe der Form C_cH_{2c+1} in der zwei oder mehr CH₂-
Gruppen durch O oder NR₃₃ ersetzt sein können;

c 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

$-(CH_2)_z-COOR_{34}$,

$-(CH_2)_z-SO_3R_{34}$,

$-(CH_2)_z-N^+R_{35}R_{36}R_{37}$, wobei

5 z 1 oder 2 und 1 oder 2 H-Atome der $-(CH_2)_z$ -
Einheiten durch OR_{32} -Gruppen ersetzt sein
können;

R_{34} , R_{35} , R_{36} und R_{37}

unabhängig voneinander H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 ,

CH_2CF_3 ,

$-CR_{38}R_{39}-COOR_{40}$ oder $-CR_{38}R_{39}NR_{41}R_{42}$ wobei

$R_{38}-(CH_2)_n-Y$, mit

n 0, 1, 2, 3 oder 4

Y H, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, die
15 teilweise oder vollständig fluoriert sein
können und eine oder mehrere CH_2 -
Gruppen durch O, S oder NR_{43} ersetzt sein
können, $COOR_{44}$, $CONR_{45}R_{46}$,
NHC(NH)NH₂, Phenyl, Heteroaryl, wobei die
20 Phenyl- und Heteroarylreste substituiert sein
können mit bis zu 3 Substituenten
ausgewählt aus der Gruppe CH_3 , CF_3 , OH,
 OCH_3 , NH_2 und

R_{43} , R_{44} , R_{45} und R_{46}

25 unabhängig voneinander H, CH_3 ,

CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ,

R_{39} H,

R_{40} H, CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CH_2CF_3 ,

R_{41} und R_{42} ,

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃,
COCH₂CF₃,

oder

5 R7, R8 und R9

unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, OH, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
OCH₃, OCH₂CH₃, OCF₃, OCH₂CF₃, SO₂R47, COR47, COOR47, mit

R47 H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃, NR48R49, wobei

R48 und R49

10

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃,
CH₂CF₃, COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃,
und R48 und R49 zusammen können zusammen mit dem
N-Atom über das sie miteinander verbunden sind einen 5-
oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der Reihe 1-Pyrrolyl, 1-
15 Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-piperazinyll, 4-
Morpholinyl,

NR51R52, wobei

R51 und R52

20

unabhängig voneinander H, CH₃, CH₂CH₃, CF₃, CH₂CF₃,
COCH₃, COCH₂CH₃, COCF₃, COCH₂CF₃ und R51 und R52
können zusammen mit dem N-Atom, über das sie miteinander
verbunden sind einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden aus der
Reihe 1-Pyrrolyl, 1-Piperidinyll, 1-Piperazinyll, 1-N-Methyl-
25 piperazinyll, 4-Morpholinyl;

25

wobei mindestens einer der Reste R7, R8 oder R9 durch die Gruppe -L-G definiert
sein muss,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

30 5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4,
ausgewählt aus der Gruppe

- 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 5 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-
tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-
10 tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-
1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
- 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-
1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
- 15 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-
pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;
- 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,4,5-
trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-harnstoff;
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-
20 ethansulfonsäure-2-yl}-harnstoff;
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-
trimethyl-ammonium)-harnstoff-chlorid;
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-
hydroxy-propion-säure-2-yl}-harnstoff;
- 25 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-
bernsteinsäure-4-amid-2-yl}-harnstoff;
- 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-
pentahydroxy-hexyl)-benzamid;
- 3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-
30 hydroxymethyl-ethyl)-benzamid;
- 2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-
hydroxy-propionsäure;
- 2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-
bernsteinsäure;

2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid;

N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2-yl]-harnstoff;

5 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2-yl}-harnstoff;

{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2-yl}-harnstoff;

10 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;

1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;

5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;

15 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;

5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;

20 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;

5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;

2-[3-(1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure;

25 2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;

30 2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;

2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, ausgewählt aus der Gruppe

- 5 (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[2-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 10 (2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((S)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
(2R,3S,4R,5R)-2,3,4,5,6-Pentahydroxy-hexan-säure-[3-((R)-6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- 15 1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-
- 20 ((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;
1-[3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((4R,5S,6R)-2,4,5-trihydroxy-6-hydroxymethyl-tetrahydro-pyran-3-yl)-harnstoff;
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-ethansulfonsäure-2-yl}-harnstoff;
- 25 {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-(ethyl-2-trimethyl-ammonium)-harnstoff-chlorid;
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff;
{N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff;
- 30 3-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-benzamid;
3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-benzamid;

- (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propionsäure;
- (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure;
- 5 (S)-2-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-bernsteinsäure-4-amid;
- N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-N'-[5-guanidino-pentansäure-2S-yl]-harnstoff;
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-
- 10 N'-bernsteinsäure-4-amid-2S-yl}-harnstoff;
- {N-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-N'-3-hydroxy-propion-säure-2S-yl}-harnstoff;
- 1-[3-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4(R oder S)-yl)-phenyl]-3-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-harnstoff;
- 15 1-[3-((R oder S)-6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-harnstoff;
- 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
- 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-(2-hydroxy-1,1-
- 20 bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
- 5-(6,8-Dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-(2-hydroxy-1,1-bis-hydroxymethyl-ethyl)-isophthalsäure-amid;
- 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N,N'-bis-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;
- 25 5-(6,8-Dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-N-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-pentahydroxy-hexyl)-isophthalsäure-amid;
- (S)-2-[3-((S)-1-Carboxy-2-hydroxy-ethylcarbamoyl)-5-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-benzoylamino]-3-hydroxy-propion-säure;
- (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[3-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-
- 30 isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- (S)-2-Amino-5-guanidino-pentansäure-[4-(6,8-dichlor-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-amid;
- (S)-2-Amino-N-[3-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;

(S)-2-Amino-N-[4-(6,8-dichloro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-4-yl)-phenyl]-3-(1H-imidazol-4-yl)-propionsäure-amid;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und Trifluoracetate.

5

7. Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medikament.

8. Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung oder Prophylaxe von Störungen des Atemantriebs, von Atemstörungen, insbesondere Schlaf-bedingten

Atemstörungen wie Schlafapnoen, von Schnarchen, von akuten und chronischen Nierenerkrankungen, besonders des akuten Nierenversagens und des chronischen Nierenversagens, von Störungen der Darmfunktion, des Bluthochdrucks,

insbesondere der essentiellen Hypertonie, von Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere von Erkrankungen, die durch ZNS-Übererregbarkeit resultieren, wie Epilepsie und zentral ausgelöste Krämpfe oder von Angstzuständen, Depressionen und Psychosen, von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls, von akuten und chronischen Schäden und Erkrankungen peripherer Organe und Gliedmaßen, die durch Ischämie- oder durch Reperfusionsergebnisse verursacht werden, von

Atherosklerose, von Störungen des Fettstoffwechsels, von Thrombosen, von Störungen der Gallenfunktion, von Befall durch Ektoparasiten, von Erkrankungen infolge endothelialer Dysfunktion, von Protozoen-Erkrankungen, insbesondere der

Malaria, zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen, für den Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen, zur Behandlung von Schockzuständen, der Zuckerkrankheit und diabetischer Spätschäden, von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt und zur Gesunderhaltung und Lebensverlängerung.

9. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder eines

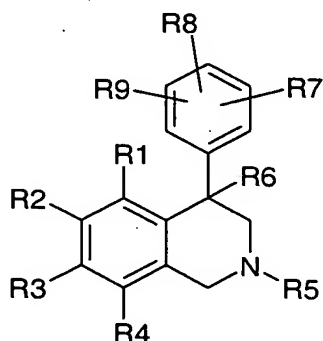
pharmazeutisch verträglichen Salzes davon nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6.

10. Heilmittel für die humane, veterinäre oder phytoprotektive Anwendung
5 enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung der Formel I und/oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, in Kombination mit anderen pharmakologischen Wirkstoffen oder Arzneimitteln.

Zusammenfassung

- 5 Substituierte 4-Phenyltetrahydroisochinoline, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament, sowie sie enthaltendes Medikament

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



10

worin R1 bis R9 die in den Ansprüchen wiedergegebenen Bedeutungen haben.

Medikamente, die Verbindungen dieses Typs enthalten, sind nützlich bei der Prävention oder Behandlung diverser Erkrankungen. So lassen sich die Verbindungen unter anderem bei Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem

15 Nierenversagen, bei Störungen der Gallenfunktion, bei Atemstörungen wie Schnarchen oder Schlafapnoen oder bei Schlaganfall einsetzen.